

Wichtige Einflußgrößen auf Insulinbedarf
und Glucoseregulation bei der Erprobung
des Glucose-gesteuerten-Insulininfusion-
Systems am mobilen Typ-I-Diabetiker

Georg Fröhlich

Diss
München
1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der früheren Medizinischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses München-Oberföhring (Akademisches Lehrkrankenhaus)
jetzt

III. Medizinische Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Bogenhausen (Akademisches Lehrkrankenhaus)

Direktor: Prof. Dr.med. K.D. Hepp

Wichtige Einflußgrößen auf Insulinbedarf und Glucoseregulation
bei der Erprobung des Glucose-gesteuerten-Insulininfusion-Systems
am mobilen Typ-I-Diabetiker

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Georg Fröhlich

aus

Memmingen

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K.D. Hepp

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Budhorn

Dekan: Prof. Dr.W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.1986

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Problemstellung
3. Patienten
4. Materialien und Methoden
 - 4.1. Schematischer Aufbau des Systems
 - 4.2. Geräte
 - 4.2.1. Glucose-Analyzer
 - 4.2.2. Infusionspumpe
 - 4.3. Methoden
 - 4.3.1. Der Algorithmus
 - 4.3.2. Die hybride Insulininfusion
5. Anlage der Studien
 - 5.1. Anlage der Basalraten-Studie
 - 5.2. Anlage der Muskellarbeit-Studie
 - 5.3. Anlage der Alkohol-Studie
 - 5.4. Anlage der Diabetesdiät-Studie
 - 5.5. Anlage der Lipidinfusions-Studie (Intralipid^R)
6. Ergebnisse
 - 6.1. Ergebnisse der Basalraten-Studie
 - 6.2. Ergebnisse der Muskellarbeit-Studie
 - 6.3. Ergebnisse der Alkohol-Studie
 - 6.4. Ergebnisse der Diabetesdiät-Studie
 - 6.5. Ergebnisse der Lipidinfusions-Studie

- 7. Diskussion der Ergebnisse
 - 7.1. Basalraten-Studie
 - 7.2. Muskelarbeit-Studie
 - 7.3. Alkohol-Studie
 - 7.4. Diabetesdiät-Studie
 - 7.5. Lipidinfusions-Studie
- 8. Zusammenfassung
- 9. Literaturverzeichnis

Einleitung

Eine den physiologischen Bedingungen entsprechende Glucoseregulation kann bei insulinabhängigen Typ-I-diabetischen Patienten oft nicht erreicht werden, da mit der konventionellen Insulininjektionstherapie die physiologische Insulinsekretion nicht imitiert werden kann. Es spricht aber sehr viel dafür, daß nur eine gute Diabeteseinstellung den insulinpflichtigen Diabetiker vor Spätschäden vaskulärer und neuropathischer Art bewahren kann.

Deshalb sucht man nach verbesserten Möglichkeiten der Insulinzufuhr, wobei im Wesentlichen folgende Forschungsrichtungen verfolgt wurden:

1. die Verbesserung der konventionellen Insulininjektionstherapie (intensivierte konventionelle Insulintherapie)
2. die Pankreas- bzw. -inselverpflanzung
3. die Entwicklung der mechanischen Insulinapplikation.

Erstmals wurde 1963 von Kadish eine Insulininfusion über einen einfach konzipierten, geschlossenen Regelkreis (sogenanntes 'closed loop system' = rückgekoppeltes System = geregeltes System) zur Einstellung des Zuckerstoffwechsels vorgestellt (37), die er zuerst bei einem Diabetiker und einer Normalperson, später bei über 100 diabetischen Patienten anwandte (38). Dabei wurde die Blutglucose extrakorporal fortlaufend aus einem konstanten, venösen Blutstrom gemessen.

Kadish entwickelte erstmals einen Algorithmus (= Rechenvorschrift für ein geregeltes System) zur Glucoseregulation bei rückgekoppelter Insulinzufuhr. Er benutzte bei diesem Experiment relativ kleine

Computer, die eine automatisierte Glucosepumpe steuerten (39) .

Kadish hat klar gezeigt, daß die geregelte Einstellung der Blutglucose mit Hilfe einer kontrollierten Insulininfusion durchführbar ist und daß sehr kleine Insulinmengen, die kontinuierlich zugeführt werden, effektiver sind als weit höhere Dosen, die man subkutan als Spritzenbolus verabreicht (38).

Albisser et al. (1) und Pfeiffer et al. (63) konnten dann 1974 an einem weiterentwickelten System zeigen, daß eine abgestufte Regelung der Insulininfusion auf Blutglucoseerhöhungen und zudem eine zeitlich verschobene Bedarfsanpassung auf Blutzuckerveränderungen normoglykämische Werte möglich machen. Als Gegenregulator bei Hypoglykämien benötigten sie noch Glukagon- bzw. Glucoseinfusionen.

Später demonstrierten Kraegen et al. (41) und Mirouze et al. (51) bei ihren Versuchen mit dem künstlichen Pankreas, daß die Beibehaltung der Euglykämie durch das rückgekoppelte System auch ohne Gegenregulation mit Dextrose- oder Glukagoninfusionen möglich ist und daß eine kontinuierlich infundierte minimale Insulinmenge (sog. Basalrate) die Blutglucoseschwankungen in weitaus engeren Grenzen zu halten vermag.

Bei diesen ersten automatisch geregelten Infusionssystemen handelte es sich ausnahmslos um extern applizierte, relativ große, teure Apparaturen mit den Nachteilen:

1. Immobilisierung des Patienten
2. kontinuierlicher Blutverlust zwischen 50 ml und 100 ml pro Tag
3. personalintensive Betreuung

4. entzündliche Gefäßreaktionen mit Thrombenbildung
5. technische Probleme (Katheterverschluß, problematischer Glucosesensor)

Angesichts dieser Schwierigkeiten verzichtete eine andere Forschergruppe mit ihren gesteuerten (= programmierten) Insulininfusionen, dem sog. 'open loop system', auf den problematischen Glucosesensor und auf den Computer, der die Insulinpumpe steuert.

Die erste Mitteilung über die systemische Erprobung einer kontinuierlich intravenös gesteuerten Insulininfusion stammt von Slama et al. 1974.

Sie stellen eine tragbare, 1,4 kg schwere Insulinpumpe mit zwei Insulinreservoirs (hoch konzentriertes Insulin zu den Mahlzeiten, niedrig konzentriertes Insulin zwischen den Mahlzeiten) vor, bei der sich die Pumpenleistung nicht nach dem aktuellen Glucosewert, sondern nach einem über den Tag errechneten Insulinbedarf richtete (83).

Nach ihm tauchten eine Reihe anderer Studien mit intravenös gesteuerter Insulinzufuhr auf, bei denen sich eine signifikant bessere Einstellung der Blutglucosehomöostase im Vergleich zur herkömmlichen Subkutaninjektionstherapie nachweisen ließ (Hepp et al. (32), Deckert und Lørup (15), Genuth und Martin (27), Service et al. (80), Bojsen et al. (8), Morell et al. (52), Irsigler et al. (34), Pickup et al. (65), Tamborlane et al. (88)). Bei allen wurde der Insulinbedarf jeweils zuvor durch mehrere Subkutaninjektionen bzw. durch ein zuvor angelegtes closed loop System ermittelt und dann in Form von Rechteckprofilen intravenös infundiert.

Der Faktor Muskelarbeit, der den Insulinbedarf

entscheidend zu verändern vermag, blieb dabei jedoch unberücksichtigt und mußte nachträglich in die Programmierung aufgenommen werden.

Auf der Suche nach anderen geeigneten Insulinapplikationsmöglichkeiten hatten Pickup et al. (65) und Tamborlane et al. (88) Möglichkeiten der kontinuierlichen subkutanen Infusion in Versuchen aufgezeigt.

Schade et al. verglichen dann die subkutane Applikationsform mit der intraperitonealen Applikation des Insulins (77), in einer späteren Studie (78) wurden diesen beiden Applikationsformen das intravenöse Insulininfusionssystem gegenübergestellt.

Das von Piwernetz entwickelte, semiautomatisch rückgekoppelte Insulininfusionssystem stellt demgegenüber eine Alternative dar, da es aus relativ preiswerten, handelsüblichen Bausteinen rasch eingerichtet werden kann (66). Von besonderem Vorteil erwies sich die Tatsache, daß sich die Patienten nur während des Essens und in der frühen postprandialen Phase am Meßplatz aufhalten müssen. Das tragbare, miniaturisierte Insulindosiergerät gestattete dem Patienten in der übrigen Zeit die unbehinderte Bewegung (71). Somit wird im Gegensatz zu den zumeist angewandten Biostator^R-Geräten der wichtige Faktor Muskularbeit mit seinem Einfluß auf die Blutglucosehomöostase eingeschlossen (67).

Mit diesem System ließ sich auch zeigen, daß eine Kombination aus programmierter und rückgekoppelter Infusion der rein rückgekoppelten Versuchsanordnung signifikant überlegen war (68).

Eine weitere Bedeutung erhielt das "closed loop" System, indem es zur Ermittlung bestimmter Fragestellungen bei Kurzzeitstudien eingesetzt wurde. Dabei wurde die Blutglucose auf einen bestimmten Spiegel eingestellt und mittels Dextrose- bzw. Insulininfusionen direkt rückgekoppelt in diesem Bereich konstant gehalten ("clamping"). Bestimmte Störfaktoren konnten dann über die Änderung des Glucose- bzw. Insulinbedarfs quantitativ erfaßt werden.

De Fronzo et al. beschreiben in ihrer Studie diese sog. Clamp-Technik und stellen ihre Möglichkeiten der guten Reproduzierbarkeit, der genauen Quantifizierung und der Bestimmung der Sensitivität der β -Zellen auf Glucose und Insulin in Aussicht (18).

In der Folgezeit wurde dieses System zur Grundlage vieler Forschungen.

So konnten Mc Guire et al. (48), Gyaram et al. (29), Sherwin et al. (82) und Heine et al. (31) anhand der infundierten Blutglucoseprofile genaue Aussagen über Absorption und Wirkprofil exogen (subkutan, intraperitoneal) zugeführter Insuline (bzw. Mischinsuline) machen.

De Fronzo et al. (18), Rizza et al. (75), Mc Guire et al. (48) und Vannini et al (89) lieferten mit Hilfe dieser Technik Informationen über die Insulinresistenzentwicklung, indem sie die Wirkung bzw. die Wirkungsverzögerung verschieden hoher Insulinspiegel bei Diabetikern, Übergewichtigen, Lebercirrhose-erkrankten und gesunden Normalpersonen überprüften.

Berichte über die Insulinsensitivität bei Gesunden, Typ-I- und Typ-II-Diabetikern erhalten wir von Nosadini et al. (56).

Den Einfluß von Wachstumshormon und Glukagon auf die

Blutglucosespiegel zeigten Bright et al. (9) und Clarke et al. (14) quantitativ mit Hilfe der Glucose-clamp-Technik auf.

Ergebnisse über Medikamentenwirkung beim Diabetes mellitus (62, 86) und vom Blutglucoseverbrauch bei trainierten Sportlern (76) tauchten auf, von Pfeiffer et al. (4, 5,) wurde der Effekt der Insulineigenhemmung mittels Clamp-Technik aufgezeigt.

Bei allen diesen Untersuchungen konnte die Wirkung der vorgegebenen 'Störfaktoren' (exogenes Insulin, Medikamente etc.) an den Veränderungen der Dextrose- bzw. der Insulininfusionen direkt abgelesen werden, was zu präzisen Aussagen führte.

2. Problemstellung

Der Insulinbedarf des Menschen wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst (Tab. 1).

Neuerdings ist es möglich, diese Einflußgrößen quantitativ zu bestimmen, da zum einen die Möglichkeit der raschen Blutglucosemessung besteht, zum anderen der Patient unter 'Normalbedingungen', d.h. im mobilen Zustand untersucht werden kann.

Mit Hilfe des halbautomatischen GCII-Systems (glucose controlled insulin infusion = GCII) kann der Blutzuckerspiegel im oder dicht am physiologischen Bereich eingestellt werden (66).

Auch dieses System ist natürlich personalintensiv, bedingt einen gewissen Blutverlust (ca. 20 ml/d), belästigt aber dem untersuchten Patienten die körperliche Aktivität. Es eignet sich vorrangig zur Messung bestimmter Einflußgrößen auf den Insulinbedarf eines Insulinmangelpatienten vom Typ I.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen nun folgende Fragen geklärt werden:

1. Läßt sich eine Korrelation zwischen der Basalrate und dem Körpergewicht eines Typ-I-diabetischen Patienten ermitteln ?
2. Wie stark wird der Insulinbedarf durch definierte Muskelarbeit reduziert ?
3. Welchen Einfluß hat Alkohol auf den Insulinbedarf einer Mahlzeit ?
4. Welchen Einfluß haben unterschiedlich rasch resorbierbare Kohlenhydrate auf die postprandiale Blutglucosekurve ?

5. Wie ändert sich der Insulinbedarf unter einer Lipidinfusion?

Taf. 1: Determinanten des Insulinbedarfs (nach B. Renner)

Erhöhter Bedarf

Verringerte Insulinempfindlichkeit des Organismus

pH-Abfall (Ketosazidose, Goma diabeticum)

Adipositas

Insulinmangeldiabetes

Urämie

Lipodystrophischer Diabetes

Ämochromatose

Acanthosis nigricans

Werner-Syndrom (Progerie der Erwachsenen)

Überproduktion kontrainsulinärer Hormone: M. Cushing,

Akromegalie, Phäochromozytom, Streß (Infekte *,

Herzinfarkt)

Insulinabbau an der Injektionsstelle

Insulinantikörper

Große Kohlenhydratmengen

Einnahme diabetogener Pharmaka:

Saluretika (z.B. Thiazide), Oestrogene, Phenyl-
hydantoin, Glucocorticoide

Nach langzeitig schlechter Diabeteseinstellung -

insbesondere bei verschleppter Umstellung von

Sekundärversagern der Sulfonylharnstofftherapie

auf Insulin

Verringertter Bedarf

Erhöhte Insulinempfindlichkeit des Organismus:

Muskelarbeit

Mangel an kontrainsulinären Hormonen *: M. Addison,

Hypoparathyreose, Z.N. Pankreastektomie

Glomerulonephrose *

Einnahme von Substanzen mit blutzuckersenkender Wirkung:

Sulfonamide, Sulfonylharnstoffe, Penfluramin, Alkohol,

Tetracykline, Salicylate ...

Intraperitoneale Insulininfusion

* Bei diesen Erkrankungen ist mit einem ausgeprägten
instabilen Diabetesverlauf zu rechnen

3. Patienten

15 Patienten wurden in klinisch-experimentelle Untersuchungen einbezogen, die sich über mindestens drei Tage bis eine Woche erstreckten. Es waren sieben Männer und acht Frauen, die sich nach genauer Information über Art, Sinn, Zweck und Umfang der Studie sowie deren mögliche Risiken zu einer freiwilligen Teilnahme bereit erklärten.

Es handelte sich ausnahmslos um instabile, insulinpflichtige Typ-I-Diabetiker, die zur Überprüfung und Neueinstellung ihrer Zuckerkrankheit stationär in das Städtische Krankenhaus München-Oberföhring gekommen waren (Tab. 2).

Ihr Alter erstreckte sich von 15 Jahren bis 71 Jahren, die Laufzeit ihrer Zuckerkrankheit und Insulintherapie lag zwischen einem Jahr und 26 Jahren, die mittlere Diabetesdauer bei 8,4 Jahren.

Vier unter ihnen litten bereits an vaskulären und neuropathischen Spätschäden. Das Körpergewicht der untersuchten Patienten schwankte zwischen 87 % und 118 % nach Broca.

Alle Patienten blieben mindestens 10 Tage lang stationär und bekamen eine fettreduzierte, nach Broteinheiten berechnete, gewichtserhaltende, übliche Kohlenhydrataustauschdiät, sowie täglich wenigstens zwei Insulininjektionen eines Intermediärinsulins, dem je nach Bedarf unterschiedliche Mengen eines Kurzzeitinsulins zugemischt wurden.

Die C-Peptidspiegel, als Indikator für noch vorhandene, endogene Insulinproduktion, lagen allesamt unter dem Normbereich (0,2 - 0,5 $\mu\text{mol/l}$) und waren mit 1 mg Glukagon, das intravenös

appliziert wurde, nicht stimulierbar (21).
Akute Erkrankungen bestanden nicht zusätzlich, bei vier Patienten war eine mäßige Struma diffusa Grad I vorhanden.

Am Abend vor den Untersuchungstagen wurde eine kontinuierliche Insulininfusionstherapie mit Hilfe eines tragbaren Dosiergerätes (Promedos E₁, Siemens, Erlangen) gestartet.

Ein dünnlumiger Polyäthylenkatheter wurde über die Vena basilica in die Vena axillaris vorgeschoben und an die Insulinpumpe angeschlossen. Diese war mit Hilfe eines elastischen Klebeverbandes (Fixomull Stretch, Baiersdorf) an der Oberarmaußenseite befestigt.

Insulin wurde in Form einer kontinuierlichen Basalrate sowie zusätzlich in Form einer speziellen Dosis zum Abendessen abgerufen (72).

Die entsprechenden Infusionsraten wurden nach Erfahrungswerten festgelegt. Die Blutglucose Spiegel wurden alle drei bis vier Stunden kontrolliert, um die Patienten vor einer Hypoglykämie zu bewahren, was auch in allen Fällen gelang.

Tab. 2: Patientendaten

Name	Geschlecht	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Idealgewicht n. Broca (%)	Diabetesdauer (Jahre)	Insulindosis unter SC- Therapie	Diät (BE)	Spätschäden
R.J.	m	44	176	81	118	8	28/22	14	Ø
K.H.	m	22	177	67	96	8	32/16	14	Ø
Z.A.	m	21	178	70	100	5	26/24	19	Ø
R.F.	m	51	170	67	106	26	32/16	14	Polyneuropathie
H.S.	w	25	167	67	117	11	40/25	14	Ø
S.H.	m	42	163	62	109	1	24/15	18	Ø
G.A.	w	47	164	63	116	14	30/14	16	Retinopathia diab. Grad II
D.J.	w	71	161	56	108	10	26/10	16	Ø
L.H.	w	34	169	65	111	15	36/16	12	Nephropathie Retinopathia diab. Grad I-II
M.H.	w	40	154	50	109	4	24/14	22	Ø
K.L.	w	61	164	47,5	87	5	24/16	15	Polyneuropathie
Sch.H.	m	41	169	59	95	4	24/8	20	Ø
R.M.	m	53	166	59	99	1	12/8	18	Ø
F.E.	w	18	168	56	97	5	23/7	15	Ø
H.K.	w	18	178	66	99	10	40/20	18	Ø

4. Materialien und Methoden

Es wurde ein Glucose-kontrolliertes Insulininfusionssystem (GCIIS) verwendet, dessen halbautomatisch arbeitenden Teilfunktionen in der Rückkopplungskette manuell verbunden wurden.

4.1. Schematischer Aufbau des Systems

Den schematischen Aufbau des Systems zeigt Abb. 1.

Aus einer Verweilkanüle in einer Unterarmvene des Patienten, die mittels einer 2ml-Spritze mit minimalen Heparinkonzentrationen immer wieder gespült und so vor Thrombosierung geschützt wird, wird mit Hilfe eines Kapillarröhrchens Blut vom Patienten (P) entnommen. Aus diesem Röhrchen werden mit einer Präzisionspipette 25 μ l Blut entnommen und in den Glucoseanalyzer (GA) eingegeben.

Innerhalb von ca. 40 Sekunden wird von diesem Blutzuckermessgerät GA (Yellow Springs, USA, Modell 23 A) die Blutglucosekonzentration BG gemessen. Aus diesem Wert und den vorangegangenen Messungen bzw. der vorangegangenen Messung wird der Differenzquotient DBG gebildet, der ein direktes Maß für die zeitliche Änderung des Wertes BG ist.

Ein programmierbarer Taschenrechner (C) (Texas Instruments, Modell TI 59) berechnet den Differenzquotienten und wertet anschließend den Algorithmus aus. Außerdem kontrolliert der Rechner die korrekte Eingabe der Zeit der Blutentnahme und des gemessenen Wertes für BG und dokumentiert alle berechneten Werte über einen Drucker. Dieser liefert ein Protokoll, welches die Regelung jederzeit nachvoll-

ziehbar macht (66).

Die so erhaltene Infusionsrate R wird manuell auf eine gesteuerte Infusionspumpe (IP) (Promedos E_1 -Pumpe der Firma Siemens, Erlangen) übertragen, die dann die entsprechende Insulinmenge über einen dünnlumigen Plastikkatheter intravenös zuführt.

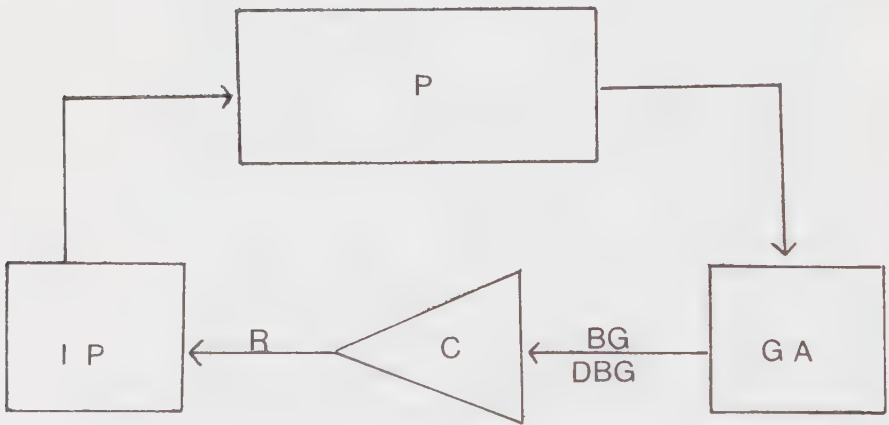


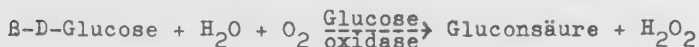
Abb.1 Aufbau des Regelkreises (die Pfeile markieren die Richtung des Regelkreises)

Mit einem Kapillarröhrchen wird Blut vom Patienten P entnommen und in den Glucoseanalyzer GA eingegeben. Aus der gemessenen Blutglucosekonzentration BG und den vorangegangenen Messungen wird der Differenzquotient DBG gebildet und vom Rechner C die Infusionsrate R nach dem Algorithmus berechnet. Diese wird manuell auf die Infusionspumpe IP übertragen.

4.2. Geräte

4.2.1. Glucose-Analyzer

Der Glucose-Analyzer berechnet die Blutzucker-konzentration nach der Glucose - Oxidase-Methode folgendermaßen:



Die MeBelektrode trägt das immobilisierte Enzym Glucoseoxidase zwischen zwei Membranen. Bei der Oxidation von Glucose zu Gluconsäure entsteht Wasserstoffperoxid.

Das in der Pufferlösung gelöste Enzym Katalase führt das instabile Peroxid in Wasser und Sauerstoff über.

Die resultierende Sauerstoffspannung, die proportional zur Glucosekonzentration ist, wird mit einer Ag-Pt-O₂-Elektrode gemessen (12, 13).

Mit einer Präzisionspipette werden 25 µl unbehandeltes Vollblut direkt in die Meßkammer des Analyzers injiziert. Nach 40 Sekunden wird die aktuelle Blutglucosekonzentration BG digital in mg/dl angezeigt. Vergleichsmessungen mit der Hexokinase-methode (53) ergaben einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,9$.

Während der Regelung wurde etwa alle 60 Minuten die Eichung mit einer Glucosestandardlösung kontrolliert und erforderlichenfalls nachjustiert.

4.2.2. Infusionspumpe

Als tragbare Infusionspumpe (integriertes System bestehend aus Steuereinheit und Pumpe) wurde das Promedos E₁-Dosiergerät, Größe 115x77x25 mm, Fa.Siemens, verwendet (Abb. 2, 3).

Die Basalraten können in Dosen von 0,12 bis 2,5 U/h abgerufen werden. Höhere Basalraten als 1,25 U/h wurden bei schlanken Typ-I-diabetischen Patienten nicht benötigt.

Die Basalrate, die die physiologische Nüchternsekretionsrate imitiert, wird kontinuierlich gepumpt, während die Zusatzdosen zu den Mahlzeiten in Mengen von 1 U/h bis 10 U/h abgerufen und automatisch nach einer Stunde abgeschaltet werden.

Das Abschalten der Abruftrate bzw. die Änderung der eingestellten Rate ist jedoch jederzeit möglich.

Als Insulinspeicher dient ein Plastikbeutel, der mit 10 ml Alt-Insulin Hoechst CS, 40 E pro ml, gefüllt wird.



Abb. 2: Infusionspumpe, Promedos E₁-Gerät, Fa. Siemens, Erlangen.

 = Einstellen der Basalraten (IE/d) von 0,12 bis 2,5 IE/h.

 = Einstellen der zusätzlichen Abruftrate von 1 bis 10 IE/h.

Durch Drehen des obersten Drehknopfes auf 'a' können alle angegebenen Basal- und Abrufraten halbiert werden.

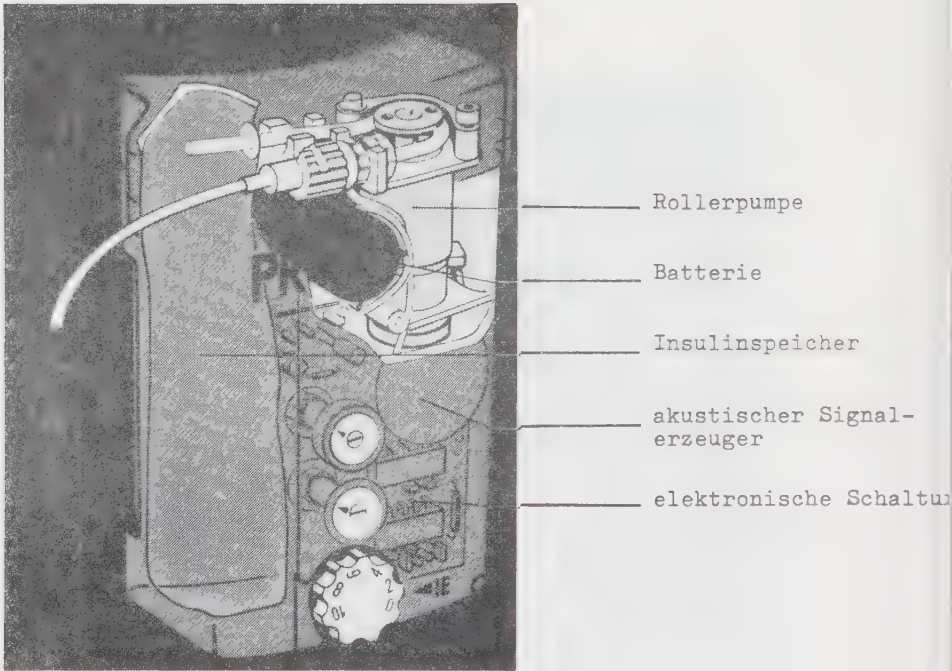


Abb. 3: Infusionspumpe, Promedos E₁-Gerät.

Das Dosiergerät enthält die Komponenten:

- Rollerpumpe
- Batterie
- Insulinspeicher
- akustischer Signalerzeuger
- elektronische Schaltung

Die Basal- bzw. Abrufdaten werden über die elektronische Schaltung eingegeben, jede Änderung der Eingabe wird durch ein akustisches Quittiersignal vom Gerät angezeigt. Mit Hilfe eines Taktgebers werden aus den abgerufenen Daten Steuerimpulse für die Rollerpumpe gewonnen, welche eine entsprechende Menge aus dem Insulinspeicher in den dünnlumigen Plastik Katheter befördert.

Die Energie für Motor und Elektronik liefert eine Lithium-Batterie.

4.3. Methoden:

4.3.1. Der Algorithmus

Unter Algorithmus wird ein durch Regeln festgesetzter Rechengvorgang, der häufig zyklisch wiederkehrende Gesetzmäßigkeiten aufweist, verstanden.

Abb. 4. zeigt die Stellung des Algorithmus im Rückkoppelungsweig des Regelsystems (n. Piwnetz).

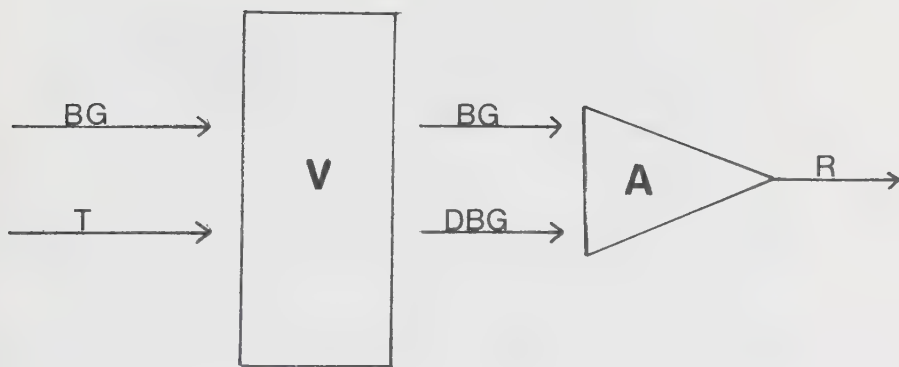


Abb. 4 Datenverarbeitung im Rückkoppelungsweig

Zu unterschiedlichen Zeitpunkten T wird die Blutglucosekonzentration BG bestimmt und in den Rechner eingegeben, der jeweils die letzten vier Datenpaare (T, BG) , speichert und je nach Regelsituation den zeitlichen Trend der Blutglucose DBG als Differenzenquotient oder mittels linearer Regression im Programmteil 'Vorverarbeitung V ' ermittelt. BG als aktuelle Glucosekonzentration und DBG als Näherung der ersten zeitlichen Ableitung sind die Eingangsgrößen für den Programmteil 'Algorithmus A ', dessen Ergebnis die Insulin-Infusionsrate R für den nächsten Regeltakt ist.

Im Programmteil 'Verarbeitung V' wird zu verschiedenen Zeitpunkten T die Blutglucosekonzentration BG bestimmt und in den Rechner eingetippt. Die letzten vier Datenpaare werden jeweils gespeichert. Der zeitliche Trend der Blutglucose DBG wird je nach Regelsituation als Differenzenquotient oder mittels linearer Regression ermittelt. BG als aktuelle Glucosekonzentration und DBG als Näherung der zeitlichen Ableitung sind Eingangsgrößen für den Programmteil 'Algorithmus A', dessen Ergebnis die Insulininfusionsrate R für den nächsten Regeltakt ist.

4.3.2. Die hybride Insulininfusion

Von der Blutentnahme bis zum Errechnen und Einstellen einer bestimmten Infusionsrate verstreicht verständlicherweise eine gewisse Zeit, wenigstens ca. 90 Sekunden.

Der Messungsablauf setzt sich wie folgt zusammen (Abb. 5):

- A. Blutentnahme aus der kanülierten Unterarmvene
- B. Einspritzen des unbehandelten Vollblutes in den Analyzer
- C. Nach Ablesen der Blutglucosekonzentration Eingabe des Meßwertes in den Rechner
- D. Nach Ablesen der Rechenvorschrift Einstellen der neuen Insulininfusionsrate

Zudem wird das Insulin unphysiologisch, nämlich in eine peripher gelegene Vene infundiert, wodurch wiederum Zeit bis zu seiner systemischen Wirkung verloren geht.

Diesen beiden Umständen ist es zuzuschreiben, daß in der postprandialen Phase, zu Beginn der Resorption, die rein rückgekoppelte Insulininfusion zu 'träge' reagiert und somit ein verstärkter und verlängerter

Anstieg der Blutglucose nicht mehr verhindert werden kann.

Um dieses Phänomen zu unterdrücken, wurde der initiale postprandiale Blutzuckeranstieg, der gewöhnlich nach ca. 10 bis 20 Minuten nach Beginn einer Mahlzeit einsetzt (siehe Kapitel 6), durch einen programmierten Abruf einer mittleren Infusionsrate von 3 bzw. 4 U/h bereits bei Essensbeginn aufgefangen. Sobald nun die errechnete Infusionsrate höher war als die vorgegebene, wurde rein rückgekoppelt weiterinfundiert.

Diese ist also eine Kombination aus gesteuerter plus geregelter Infusion (= hybride Infusion). Der Blutglucoseanstieg wurde somit durch einen frühzeitig erhöhten Insulinspiegel abgebremst.

Mit dem gesteuerten Abruf wird das physiologische Profil mit der frühen Phase der kephalen Insulinsekretion imitiert (43).

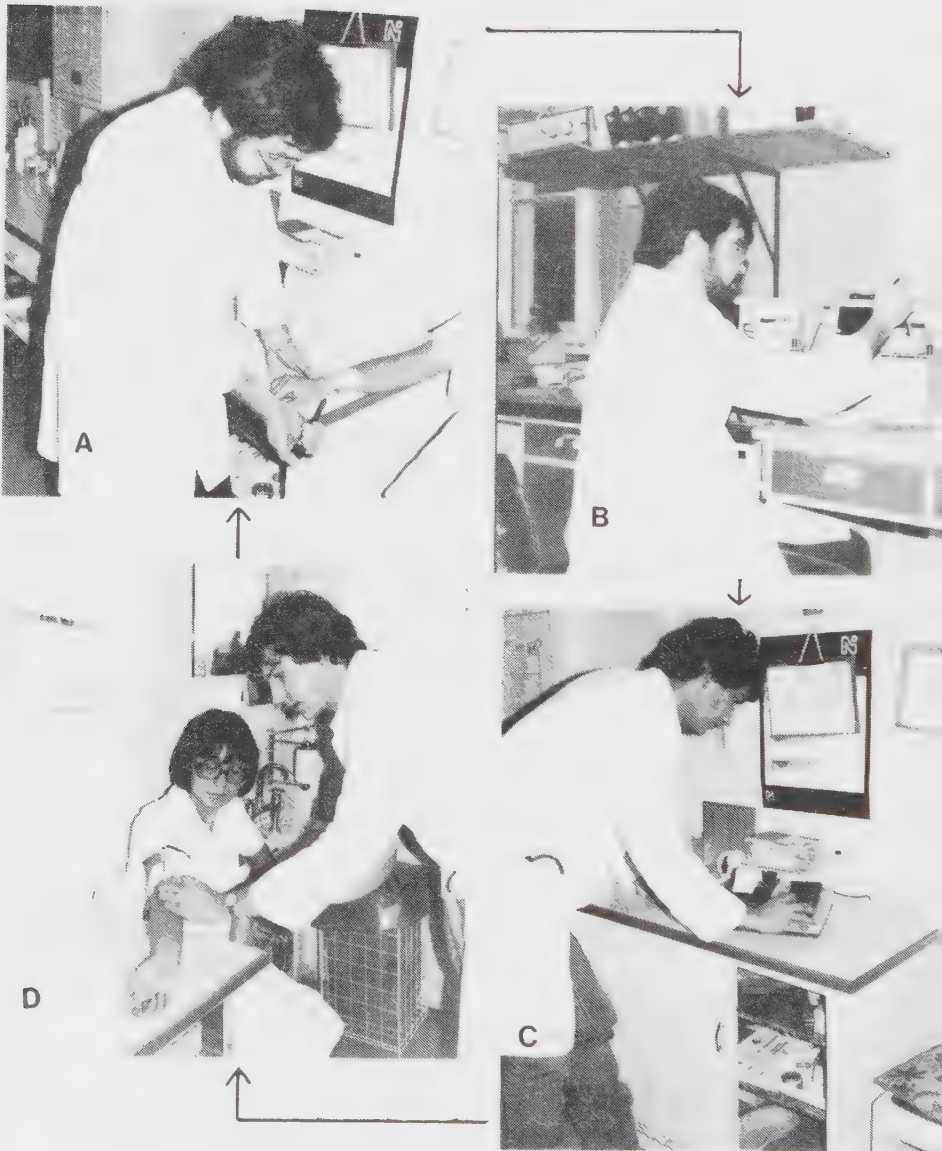


Abb. 5: Ablauf der Messung

- A = Blutentnahme aus der kanülierten Unterarmvene
- B = Einspritzen des unbehandelten Vollblutes in den Analyzer
- C = Nach Ablesen der Blutglucosekonzentration Eingabe des Meßwertes in den Rechner
- D = Nach Ablesen der Rechenvorschrift Einstellen der neuen Insulininfusionsrate

5. Anlage der Studien

Die Patienten waren durch die Insulinpumpe nicht wesentlich behindert. Häufige Blutzuckermessungen erfolgten während einer Mahlzeit und noch ca. 60 Minuten danach im Abstand von zwei bis drei Minuten, so daß sie sich in dieser Zeit möglichst in der Nähe des Blutzuckermessplatzes aufhalten mußten. Danach wurde in größeren Abständen gemessen (10 bis 20 Minuten).

Die häufigen Blutentnahmen wurden problemlos und schmerzfrei aus einer Vigo-Braunüle (Braun, Messungen) vorgenommen.

Die Untersuchungen erstreckten sich jeweils über mindestens drei Tage. Die stationären Patienten wurden zunächst mit der üblichen SC-Injektionstherapie auf mittlere BG-Werte unter 150 mg/dl eingestellt. Am Morgen des Vortages erhielten sie ihre letzte übliche SC-Insulininjektion. Der BG-Verlauf wurde tagsüber kurzfristig kontrolliert. Am Abend dieses Tages wurde dann das Insulininfusionsgerät angeschlossen.

Die Gesamtmenge des am Vorabend vor den Untersuchungstagen infundierten Insulins orientierte sich an der Menge unter der konventionellen Therapie, wobei ca. 50 % auf die Basalrate und 50 % auf die Abrufdosen zu den Mahlzeiten entfielen (73).

An den Untersuchungstagen selbst erhielten die Patienten um 8,00 Uhr das Frühstück mit einem Kohlenhydratanteil von 36 g (= 1425 kJ), um 10.30 Uhr eine Zwischenmahlzeit mit einem Kohlenhydratanteil von 24 g (= 950 kJ), um 12.00 Uhr das Mittagessen mit 36 g an Kohlenhydraten (= 1425 kJ),

um 14.00 Uhr und um 16.00 Uhr jeweils eine Zwischenmahlzeit mit je 24 g Kohlenhydraten (= 950 kJ), um 18.00 Uhr das Abendessen mit 36 g Kohlenhydraten (= 1425 kJ) und um 22.00 Uhr eine Spätmahlzeit mit 24 g Kohlenhydratanteil (= 950 kJ).

Die Zusammensetzung der Mahlzeiten war während der drei Tage zu den entsprechenden Tageszeiten identisch.

Nach den drei Versuchstagen wurde die Diabetes-therapie mit der sog. intensivierten, konventionellen Insulintherapie fortgeführt.

Für die Auswahl eines kommerziellen Insulinpräparates und die erforderlichen Insulindosen war die Information über Insulinbedarf und circadiane Insulinverteilung nach erhaltenen Infusionsprofilen von großer Hilfe.

5.1. Anlage der Basalraten-Studie

Die adäquate Basalrate ist die konstante Insulinzufuhr, die zwischen den Haupt- und Zwischenmahlzeiten sowie während der Nacht die Erhaltung der physiologischen Blutglucosekonzentration bewirkt.

Sie wurde an den ersten beiden Versuchstagen variiert und durch häufigere BG-Kontrollen zwischen den Mahlzeiten auf optimale Werte gebracht. Durch Mitteln des Grundbedarfs der ersten beiden Tage wurde die so errechnete Größe am dritten Versuchstag eingestellt und beibehalten, was in allen Fällen ohne Komplikationen möglich war.

5.2. Anlage der Muskulararbeit-Studie

Zur Durchführung einer dosierten Muskulararbeit wurde das Fahrradergometer verwendet.

Unmittelbar nach Beendigung des Mittagessens, spätestens jedoch 10 Minuten nach Beginn der Mahlzeit, wurden die Patienten, die alle keine trainierten Sportler waren, in einem Zeitraum von 45 Minuten in Zeitabschnitten von neun mal drei Minuten à 50 Watt mit dazwischenliegenden Pausen von je zwei Minuten belastet.

In den Zwei-Minuten-Pausen wurden Blutproben entnommen und, falls erforderlich, die Infusionsrate neu eingestellt.

Der Insulinbedarf wurde am Vergleichstag, an dem der Patient die Zeit nach dem Mittagessen zumindest in sitzender Stellung verbrachte, mit der hybriden Insulininfusion ermittelt. Ob die Ergometerbelastung am 2. oder 3. Untersuchungstag stattfand, richtete sich nach einer Zufallsverteilung.

5.3. Anlage der Alkohol-Studie

Bei dieser Studie erhielten die Patienten nach einem randomisierten Schema am zweiten oder am dritten Tag 10 Minuten vor Beginn des Abendessens 30 g Alkohol in Form eines 40 %-igen, kohlenhydratfreien Cognacs.

Ausgeregelt wurde diese Abendmahlzeit jeweils mit der hybriden Infusion.

Die Blutglucose wurde in Abständen von drei Minuten gemessen.

Die untersuchten Patienten hatten zuvor Alkohol nur gelegentlich in mäßigen Mengen oder gar nicht getrunken.

5.4. Anlage der Diabetesdiät-Studie

Um den Einfluß von rasch und langsam resorbierbaren Kohlenhydraten auf den Insulinbedarf untersuchen zu können, erhielten Patienten, deren Nüchternblutzucker am Morgen unter der Pumpentherapie unter 120 mg/dl gelegen hatte, in randomisierter Anordnung zum Frühstück 36 g Kohlenhydrate (= * 1425 kJ) zum einen in Form von Weißbrot, zum anderen in Form des langsamer resorbierbaren Mischbrottes.

Der Insulinabruf über der Basalrate wurde mit Beginn des Essens gestartet (= hybride Regelung).

5.5. Anlage der Lipidinfusionsstudie (Intralipid^R)

Die Beeinflussung der Blutglucosehomöostase durch Lipide wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit Hilfe der rückgekoppelten Insulininfusion untersucht.

Nachdem die Patienten dicht am physiologischen Bereich eingestellt waren, wurde im intraindividuellen Vergleich die Wirkung von 500 ml einer 20 %-igen Intralipidlösung auf den Blutglucoseverlauf und den Insulinbedarf gegen eine Kontrollperiode gemessen.

Während der Testperiode zwischen 13.00 Uhr und 18.00 Uhr wurden zwei Mahlzeiten eingenommen, der postprandiale Glucoseanstieg wurde durch variierte Insulinzufuhr ausbalanciert.

Als Kontrollperiode diente ein Tag ohne Intralipidinfusion, an dem jedoch identische Mahlzeiten zugeführt wurden und das gleiche Bewegungsprogramm eingehalten wurde.

Bei zwei Patienten folgte der Tag mit der Intra-

lipidinfusion dem Kontrolltag mit einer 0,9 %igen NaCl-Infusion, bei zwei Patienten war die Reihenfolge umgekehrt.

6. Ergebnisse

Als Ergebnisse werden die gemittelten Blutglucoseprofile während des Regelzeitraumes mit den entsprechenden, gemittelten Insulininfusionsraten angegeben.

Da der nächtliche Insulinbedarf über eine gesteuerte Basalrateninfusion zugeführt wurde, war der morgendliche Nüchternausgangswert der Blutzuckerkurve nicht bei allen Patienten gleich. Um die Daten vergleichbar machen zu können, wurden die Blutglucosekurven durch Addition oder Subtraktion einer Konstanten auf den Referenzwert von 100 mg/dl (= 5,56 mmol/l) bezogen. Dieses Vorgehen geht von der Annahme aus, daß die Insulinwirkung und somit die Regelung in einem Bereich von 100 ± 25 mg/dl unabhängig vom BG-wert ist.

Die durchweg gute Blutzuckereinstellung aller 15 untersuchten Patienten geht aus dem erzielten Wert von 107 mg/dl für die mittlere Blutglucose (MBG) und von 50 mg/dl für die mittlere Amplitude der glykämischen Exkursionen (MAGE (81)) hervor.

6.1. Ergebnisse der Basalraten-Studie

Zwischen Körpergewicht und Basalrate konnte eine lineare Korrelation dargestellt werden ($r = 0,944$). Die in Abb. 6 dargestellten Werte gelten für den dritten Tag einer kontinuierlichen intravenösen Insulininfusion. Die mittlere Basalrate der untersuchten Patienten lag bei 1,05 E/Stunde.

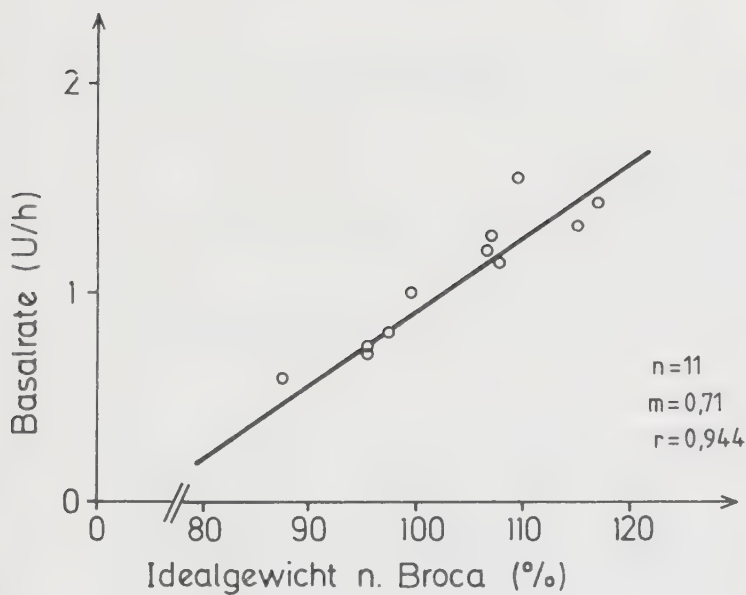


Abb. 6: Korrelation zwischen Basalrate und Körpergewicht bei elf Typ-I-diabetischen Patienten.

n = Anzahl
 m = Steigung
 r = Bestimmtheitsmaß

6.2. Einfluß von Muskelarbeit auf Insulinbedarf und Blutglucoseregulation

In Abb. 7 sind die Blutglucoseprofile zusammen mit den korrespondierenden Infusionsraten dargestellt. Bei sieben Typ-I-diabetischen Patienten (Tab. 3) wurde der Einfluß einer leichten Muskelarbeit auf Insulinbedarf und Blutglucoseverhalten im Vergleich zu relativen Ruhebedingungen aufgezeigt.

Die Unterschiede zwischen den gewählten Versuchsbedingungen fielen dabei sehr deutlich aus. Die Infusionsrate erreichte beim Essen ohne Ergometerbetätigung nach ca. 35 min einen Höhepunkt. Nach den vorgegebenen Algorithmen wurde die Infusionsrate dann infolge der abfallenden Blutglucosekurve deutlich vermindert und war nach ca. 70 min mit Erreichen der Basalrate beendet.

Dieser Zeitraum entsprach der Resorptionsphase, welche nach ca. 35 min ein Maximum erreicht hatte.

Unter Muskelarbeit wurde dagegen weit weniger Insulin benötigt. Der Infusionsgipfel wurde schon nach 20 min erreicht mit einem weitaus flacheren, nachfolgenden Abfall, welcher nach ca. 65 min beendet war. Ab der 50. Minute nach Beginn des Essens verliefen die beiden Infusionsraten nicht mehr signifikant voneinander getrennt.

Beide Blutglucoseprofile verliefen im normoglykämischen Bereich.

Am Kontrolltag unter relativen Ruhebedingungen ergab sich für die Blutzuckerkonzentration das übliche Bild: Gleichmäßiger Anstieg, Umschlag nach

ca. 35 min, gleichmäßiger Abfall, Erreichen des Ausgangswertes nach ca. 75 min.

Bei der Ergometerbelastung bewegten sich die Blutglucosewerte stets im Bereich des Ausgangswertes.

Das Phänomen des Blutglucoseabfalls kurz nach Beginn der körperlichen Arbeit ließ sich bei allen Probanden darstellen. Es war am eindrucksvollsten jeweils bei den ersten Messungen nach Belastung ausgeprägt.

In Abb. 8 ist die Messung eines einzelnen Probanden nach Ergometerbetätigung dargestellt.

Bemerkenswert ist hierbei das Verhalten der Blutglucosekurve im zeitlichen Zusammenhang mit der Muskeltätigkeit. Ein Abfall der Blutglucosekonzentration trat innerhalb von wenigen Minuten ein. Auffällig war dabei der absinkende BG-verlauf unter Belastung (4 bis 12 mg/dl) innerhalb von 3 min und der jeweils ansteigende Kurvenverlauf in der darauffolgenden 2-minütigen Pause.

Diese Oszillationen der Kurve wurden mit der Zeit kleiner und waren nach der 38. min nicht mehr vorhanden.

Abb. 9 zeigt die prozentualen Anteile der Insulinsparung und der Blutglucosesenkung zu verschiedenen Zeitpunkten der Resorptionsphase (0 bis 80 min) durch die Muskelarbeit auf.

Im Mittel wurden 43 % Insulin bei Muskelarbeit eingespart bei zusätzlicher Senkung der mittleren Blutglucose um ca. 11 %. Der Unterschied im Insulinbedarf ist statistisch signifikant.

Interessant ist auch die Betrachtung der zeitlichen Aufteilung.

Es ergab sich ein maximaler Insulinspareffekt zwi-

schen der 20. und der 45. min (31 % bis 81 %),
in einem Zeitraum also, in welchem nach Abb. 7 das
Blutglucoseangebot am größten war und die Insulin-
infusionsraten sehr hoch waren.

Dementsprechend wird die Blutglucose in diesem Zeit-
raum durch Muskelarbeit am stärksten beeinflußt
(Maximum nach 35 min mit 22 %).

Tab. 3: Einstellungskriterien vor, während und nach der Muskular-
beits-Studie sowie Insulinverbrauch und Blutzuckerein-
stellung während der Arbeitsbelastung

Name	Geschl.	Während einer 3-tägigen Infusionsperiode		Während der 80-minütigen Muskel- arbeit bzw. der entsprechenden Kontrollperiode			
		MBG ¹ (mg/dl)	MAGE ² (mg/dl)	mittlerer Insulin- verbrauch (E)		mittlere Blut- glucose (mg/dl)	
				ohne Be- lastung	mit Be- lastung	ohne Be- lastung	mit Be- lastung
H.	m	134	38	2,4	1,6	126	109
A.	w	86	44	1,9	0,9	115	96
J.	w	105	45	2,5	1,5	111	97
H.	w	130	70	3,9	2,6	122	104
L.	w	120	60	1,3	0,4	122	94
ch.H.	m	90	55	2,4	0,6	120	93
M.	m	82	45	2,7	1,6	111	102

1. MBG = mittlere Blutglucosekonzentration

2. MAGE = mittlere Amplitude der glykämischen Exkursionen (81)

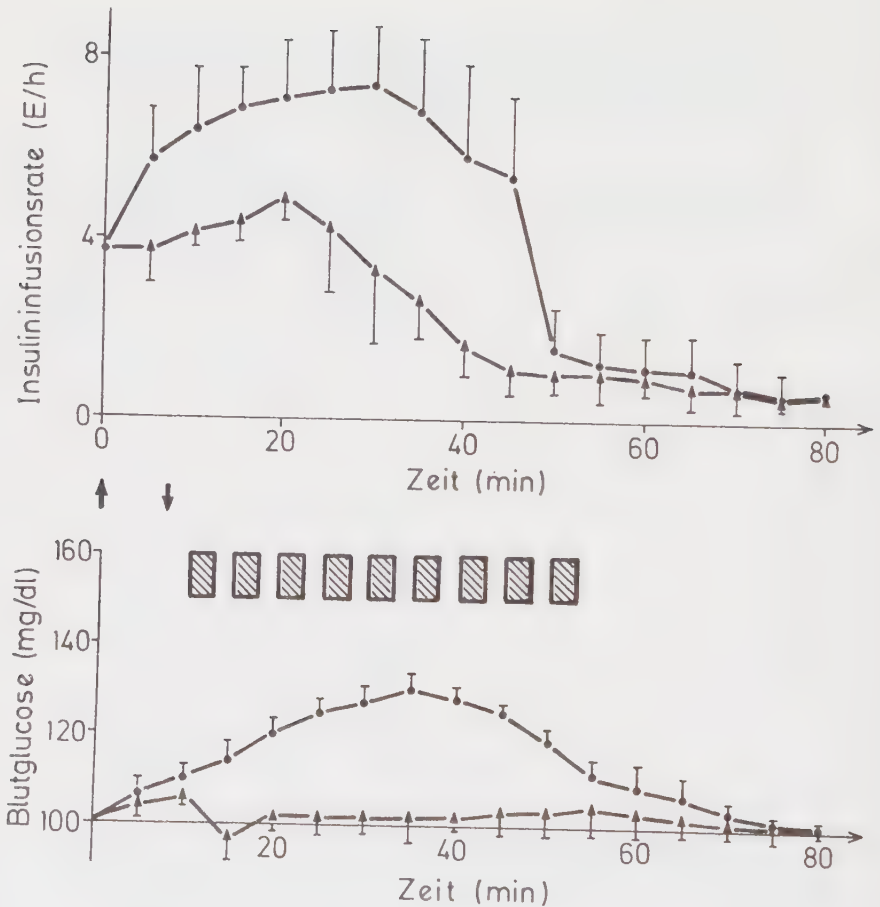


Abb. 7: Einfluß von Muskularbeit auf den Insulinbedarf und den Blutglucoseverlauf unter einer hybriden Insulininfusion bei sieben mobilen Typ-I-diabetischen Patienten.

Die Kurven des Insulinbedarfs sind im oberen Teil der Abbildung, die der Blutglucosekonzentration im unteren Teil dargestellt: ▲—▲ = mittlere Insulin- bzw. Blutglucosekurve (+ SEM) unter Ergometerbelastung, ●—● = mittlere Insulin- bzw. Blutzuckerkurve (+ SEM) unter postprandialer Ruhebedingung. Die Pfeile markieren Anfang und Ende der Mahlzeit, durch die schraffierten Säulen werden Muskularbeitsphasen von je 50 Watt repräsentiert.

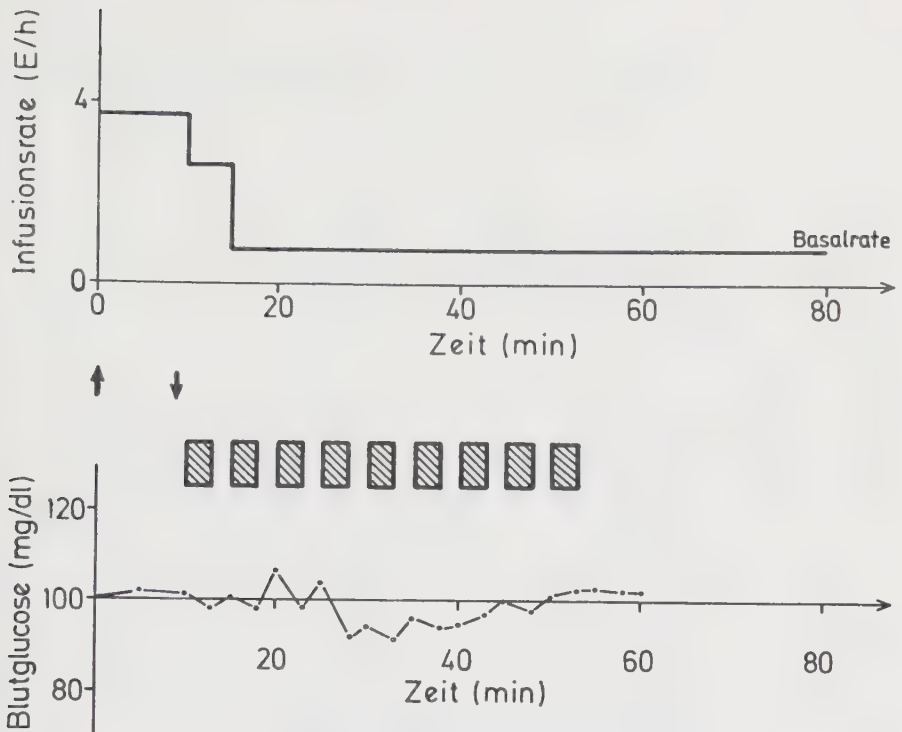


Abb. 8: Einfluß der Muskelarbeit auf den Blutglucoseverlauf und den Insulinverbrauch eines Probanden (M.H.).

Dargestellt ist im oberen Teil der Abbildung die zugeführte Insulinmenge, darunter sind die zu einer Kurve verbundenen, einzelnen Blutglucosemessungen jeweils zu Beginn und am Ende einer Belastungsphase von 50 Watt zu sehen.

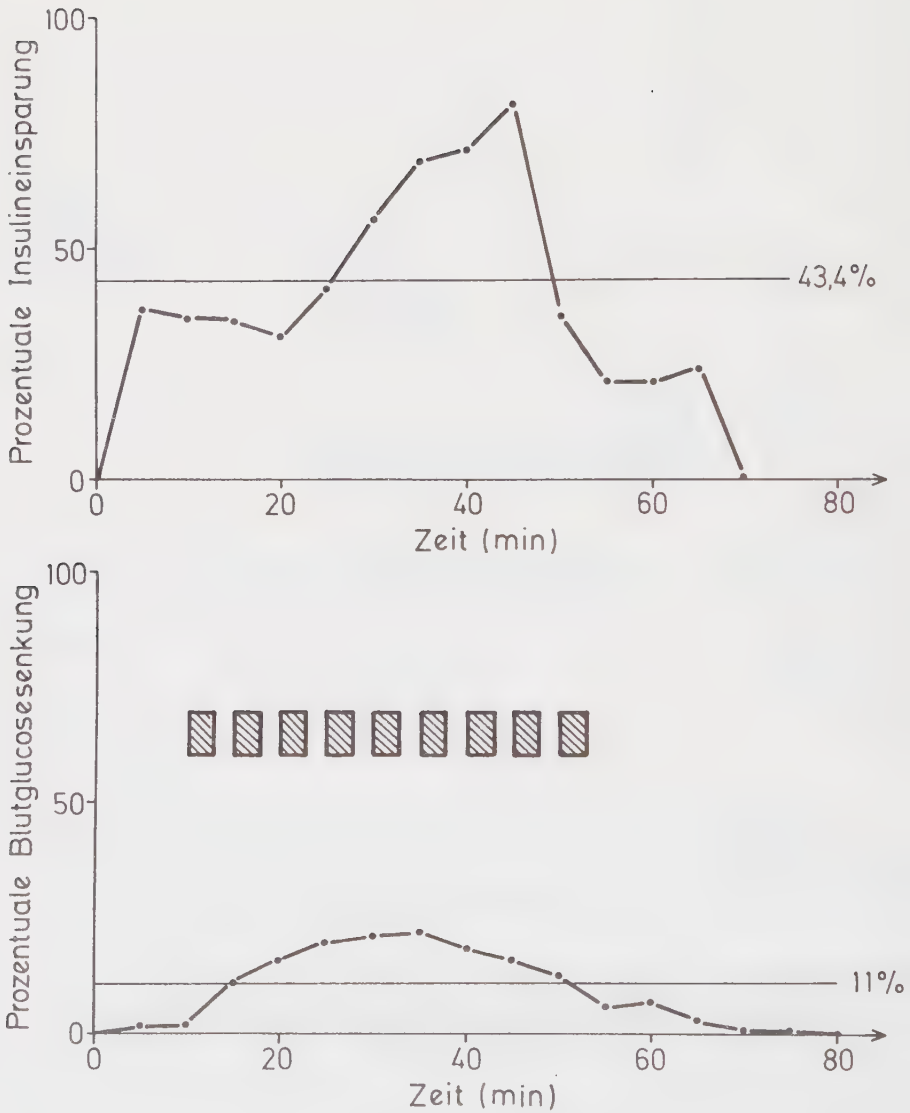


Abb . 9: Prozentuale Darstellung der Insulineinsparung (oberer Teil der Abbildung) und der Blutglucosesenkung (unterer Teil der Abbildung) zu verschiedenen Zeitpunkten der Resorptionsphase (0 bis 80 Minuten).

6.3. Einfluß von Alkohol auf Blutglucose und Insulin- verbrauch

Mit Hilfe des GCIIS wurden quantitative Aussagen über die Alkoholwirkung beim insulinabhängigen Diabetiker erarbeitet. Die im Rahmen dieser Studie untersuchten neun Patienten waren nach MBG und MAGE gut eingestellt (Tab. 4).

Während der rückgekoppelten Insulininfusion konnten die mittleren Blutglucosekurven des Kontrolltages (ohne Alkohol) und des Versuchstages (mit Alkohol) im normoglykämischen Bereich eingestellt werden. Nach Alkoholzufuhr wurden geringere Insulinmengen benötigt (Abb. 10 oberer Teil), gleichzeitig lagen die Blutzuckerspiegel um 11 % niedriger (Abb. 10 unterer Teil).

Die Insulineinsparung durch die gewählte Alkoholmenge betrug 25 % der Kontrolltagesdosis (Abb. 11).

Tab. 4: Einstellungskriterien vor, während und nach der Alkohol-Studie sowie Insulinverbrauch und Blutzuckereinstellung bei Alkoholeinnahme

Name	Geschl.	Während einer 3-tägigen Infusionsperiode		Während der 80-minütigen Alkohol Studie bzw. der entsprechenden Kontrollperiode			
		MBG ¹ (mg/dl)	MAGE ² (mg/dl)	mittlerer Insulinverbrauch (E)		mittlere Bl glucose (mg/dl)	
				ohne Alkohol	mit Alkohol	ohne Alkohol	mit Alkohol
H.S.	w	106	38	6,1	3,3	111	82
G.A.	w	86	44	3,1	1,6	113	101
L.H.	w	95	36	3,7	1,7	86	84
D.J.	w	105	45	4,7	2,1	107	91
M.H.	w	130	70	3,6	2,9	134	112
K.L.	w	120	60	5,2	4	120	118
Sch.H.	m	90	55	2,9	2,3	87	82
R.M.	m	82	45	6,3	3,8	105	97
H.K.	w	112	45	6,5	4,9	112	87

1. MBG = mittlere Blutglucosekonzentration

2. MAGE = mittlere Amplitude der glykämischen Exkursionen (81

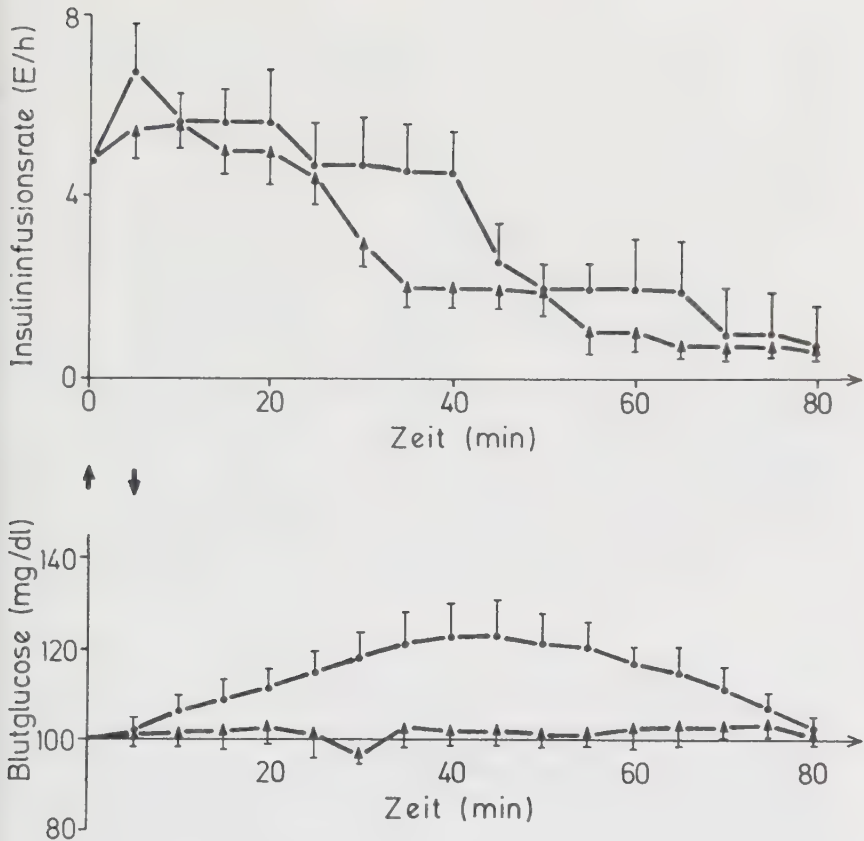


Abb. 10: Einfluß von Alkohol auf den Insulinbedarf und den Blutglucoseverlauf unter einer hybriden Insulininfusion bei neun Typ-I-Diabetikern.

Die Kurven des Insulinbedarfs sind im oberen Teil der Abbildung, die der Blutglucosekonzentration im unteren Teil dargestellt: ▲—▲ = mittlere Insulin- bzw. Blutglucosekurve (+ SEM) bei Alkoholeinnahme (30 g), ●—● = mittlere Insulin- bzw. Blutglucosekurve (+ SEM) am Vergleichstag ohne Alkohol. Die Pfeile markieren Beginn und Ende der Mahlzeit.

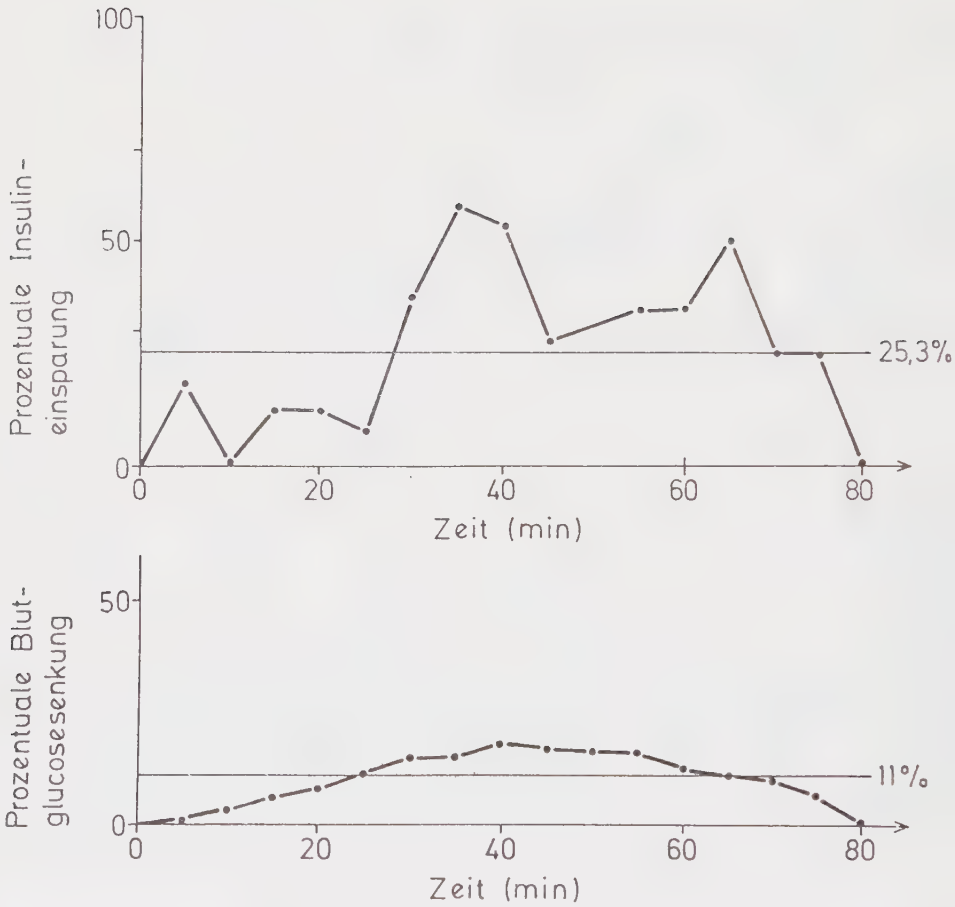


Abb. 11: Prozentuale Darstellung der Insulineinsparung (oberer Teil der Abbildung) und der Blutglucosesenkung (unterer Teil der Abbildung) zu verschiedenen Zeitpunkten der Resorptionsphase (0 bis 80 Minuten).

6.4. Ergebnisse der Diabetes-Diät-Studie

Im Rahmen dieser Untersuchung interessierte nun auch die Frage nach der Effektivität infundierten Insulins in bezug auf schnell- bzw. langsam resorbierbare Kohlenhydrate. Die Klärung dieser Frage mit Hilfe des GCIIS ist sowohl für die herkömmliche SC-Injektionstherapie als auch für die Pumpentherapie bei Diabetikern von erheblicher Bedeutung.

Da der nächtliche basale Insulinbedarf mit einer gesteuerten Infusion (open-loop) zugeführt wurde, war verständlicherweise der morgendliche Ausgangswert der Blutglucosekurve BG-Start nicht bei allen Patienten gleich. Der mittlere morgendliche Ausgangswert lag bei BG-Start = $91,6 \text{ mg/dl}$ ($\pm 4 \text{ mg/dl}$). Die Probanden dieser Studie zeigt Tab. 5.

Wurden 36 g Kohlenhydrate in Form von Weißbrot anstelle von Mischbrot zum Frühstück eingenommen, dann stiegen die Blutglucosewerte rascher zu einem signifikant höheren Maximum an: ΔT (Zeitpunkt des maximalen Blutglucoseanstiegs) nach Weißbrot = 40 min, nach Mischbrot = 55 min ($p < 0,05$). ΔG (Differenz zwischen höchstem BZ-Wert und Ausgangswert) nach Weißbrot = 45 mg/dl , nach Mischbrot = 28 mg/dl ($p < 0,025$) (Abb. 12 unterer Teil).

Der Insulinbedarf für die Regulierung der Blutglucosehomöostase unterschied sich bei diesen unterschiedlich rasch resorbierbaren Kohlenhydraten nicht: Die untersuchten Patienten benötigten bei Weißbrotverzehr eine durchschnittliche Gesamtmenge von $6,4 \text{ E/80 min}$, bei Mischbrot eine Gesamtmenge von $6,3 \text{ E/80 min}$ (Abb. 12 oberer Teil).

Tab. 5: Einstellungskriterien vor, während und nach der Diabetes-Diät-Studie sowie Insulinverbrauch und Blutzuckereinstellung unter Weiß- bzw. Mischbrot

Name	Geschl.	Während einer 3-tägigen Infusionsperiode		Während der 80-minütigen Weiß- bzw. Mischbrot-Studie			
		MBG ¹ (mg/dl)	MAGE ² (mg/dl)	mittlerer Insulinverbrauch (E)		mittlere Blutglucose (mg/dl)	
				Mischbrot	Weißbrot	Mischbrot	Weißbrot
K.H.	m	108	49	3	3,3	97	94
H.S.	w	106	38	10,6	9,4	125	129
G.A.	w	86	44	5,5	5,1	117	111
D.J.	w	105	45	2,4	3,5	96	99
K.L.	w	120	60	6,3	5,3	126	134
R.M.	m	82	45	2,9	3,2	85	91

1. MBG = mittlere Blutglucosekonzentration

2. MAGE = mittlere Amplitude der glykämischen Exkursionen (81)

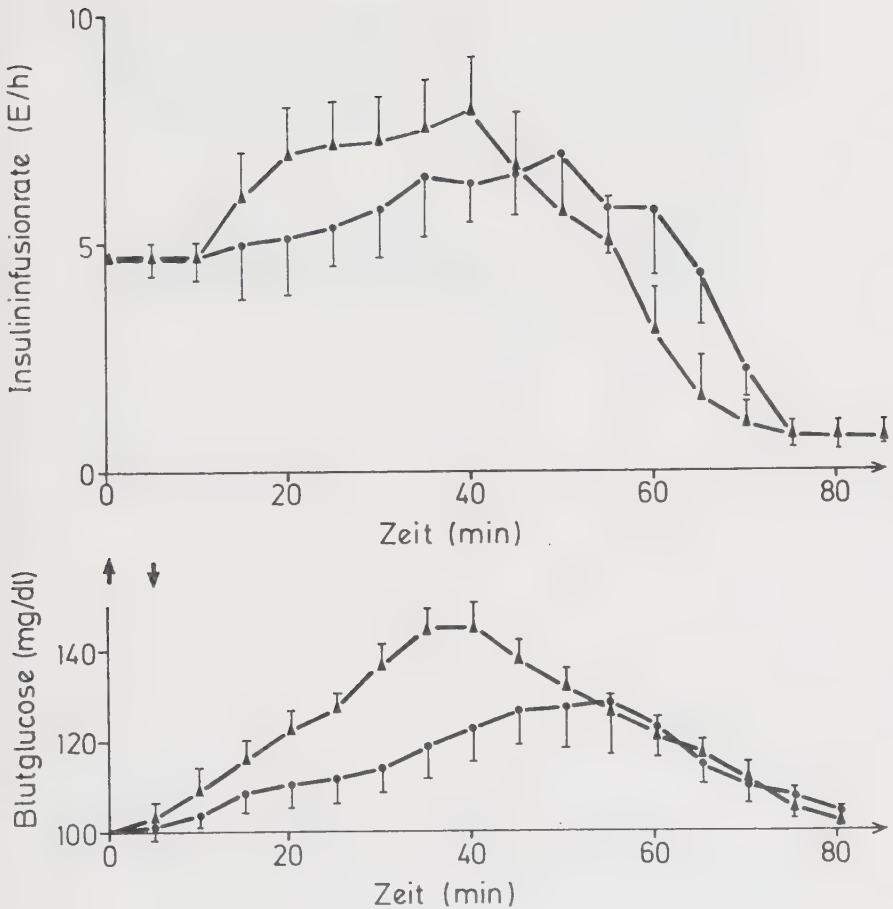


Abb. 12: Insulinbedarf und Blutglucosekonzentration unter Ernährung mit langsam resorbierbaren (Mischbrot) und schnell resorbierbaren (Weißbrot) Kohlenhydraten bei sechs Typ-I-diabetischen Patienten.

▲—▲ = mittlere Insulin- bzw. Blutglucosekurve (+ SEM) bei schnell resorbierbaren Kohlenhydraten, ●—● = mittlere Insulin- bzw. Blutglucosekurve (+ SEM) bei langsam resorbierbaren Kohlenhydraten. Im oberen Teil sind die Infusionsraten, darunter die Blutglucosekurven in Abhängigkeit der Zeit aufgetragen. Die Pfeile markieren Beginn und Ende der Mahlzeit.

6.5. Ergebnisse der Lipidinfusionsstudie

Diese Studie zur Beeinflussung der Blutglucose-homöostase durch Intralipid^R wurde bei vier Typ-I-Diabetikern durchgeführt (Tab. 6).

Während der Infusion von 500 ml Intralipid^R ergab sich keine Erhöhung der Blutglucosespiegel. Der Insulinbedarf an beiden Untersuchungstagen war identisch (Tab. 6).

Tab. 6: Einfluß von Intralipid^R auf Blutglucosekonzentration und Insulinbedarf bei vier Insulinmangeldiabetikern.

Name	Geschl.	MBG (mg/dl)		Insulinbedarf (E)	
		ohne IL	mit IL	ohne IL	mit IL
D.I	w	105,1	110,1	12,1	12,3
R.F.	m	80,6	78,6	12,1	11,1
G.A.	w	86,3	86,8	8,4	8,6
K.H.	m	108,7	119,5	12,5	13,5
$\bar{s}$		95,2	98,7	11,2	11,3

IL = Intralipid^R

$\bar{s}$ = Mittelwerte

7. Diskussion

Das in dieser Arbeit vorgestellte Modell eines GCIIS bietet gute Anwendungsmöglichkeiten bei Kurzzeitstudien. Da es möglich ist, mit Hilfe geeigneter Algorithmen während der intravenösen Hormonzufuhr die Blutglucosekonzentration im oder dicht am physiologischen Bereich einzustellen, können exakte Angaben zum Insulinbedarf eines Patienten gemacht werden.

Im Vergleich zu dem 'Biostator^R-Modell' besteht der Vorteil dieses Systems darin, daß die Muskelarbeit des mobilen Diabetikers mit in die Stoffwechselbilanz eingeht. Außerdem entfallen mögliche Stressbelastungen, die am Biostator^R infolge der Immobilität des Patienten und infolge des beobachteten, kontinuierlichen Blutverlustes eintreten können.

Einer langfristigen Anwendung steht in erster Linie die personalintensive Betreuung entgegen.

7.1 Basalraten-Studie

Unter Basalrate wird die kontinuierliche Insulinzufuhr zwischen den Mahlzeiten verstanden, die zur Aufrechterhaltung der physiologischen Blutglucosekonzentration nötig ist.

Bisher sind aus der Literatur zum Problem der 'optimalen Basalrateneinstellung' keine genauer definierten Richtlinien zu entnehmen. Vielmehr wurde zumeist empirisch verfahren; als ungefähr richtige Dosis pro 24 Stunden wurden initial ca. 50 % der Gesamtdosis unter konventioneller Injektionstherapie eingesetzt.

Mirouze wies an Hand von Biostatorstudien (GCIIS) auf die Wichtigkeit der Basalrate hin und fand, daß sie erheblich zwischen 0,25 E/h und 1,5 E/h variiert (51) . Wenn tagsüber zu den Mahlzeiten Altinsulin infundiert, jedoch dazwischen keine Basalrate appliziert wurde, kam es interprandial zu 'kleinen hyperglykämischen Episoden'.

Genuth hatte bereits die Basalrate auf das Körpergewicht der Patienten abgestimmt und bei den zwei leichtesten Probanden normoglykämische Werte am schnellsten erreicht (27, 28). Nähere Angaben über die Höhe der Basalrate in Bezug zum Körpergewicht der Zuckerkranken wurden nicht gemacht.

Kitabchi und De Fronzo hoben darauf ab, daß durch Fasten die Insulinresistenz verbessert wird und dadurch die Basalrate reduziert werden muß (39, 16).

Exakte Daten publizierte Tamborlane, der seinen Patienten 24 mE/kgKG/h als Basalrate gab (entsprechend 1,2 bis 1,7 E/h bei 50 kg bis 70 kg schweren Patienten) (88).

Diese Angaben für die Basalrate erscheinen nach den vorliegenden Erfahrungen als zu hoch, auch wenn die Einschränkung gilt, daß sie nur für die allerersten Infusionstage errechnet wurde.

Typ-I-diabetische Patienten sind am Ende der Wachstumsphase bis etwa zum 30. Lebensjahr zu-
meist im Bereich des Idealgewichts nach Broca
(Körpergröße - 100 - $\frac{\text{Körpergröße} - 100}{100}$) x 10

bei Männern und
Körpergröße - 100 - $\frac{\text{Körpergröße} - 100}{100}$ x 15

bei Frauen). Sie benötigen deshalb nach der von uns gefundenen Korrelation nicht mehr als 1 E/h. Mit der verbesserten Diabeteseinstellung nimmt die Insulinempfindlichkeit des Organismus zu. Dieser Prozeß ist oft erst nach mehreren Wochen unter einer guten Einstellung abgeschlossen, so daß Feinanpassungen der Basalrate erforderlich sein können.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können jedoch beim Beginn einer Pumpentherapie als Richtlinie herangezogen werden.

Ein Zusammenhang zwischen der sogenannten Insulinresistenz und dem Fettgewebeanteil eines Individuums ist seit langem bekannt (35, 2, 22, 58, 59). Eine Hauptrolle spielt dabei die sog. 'down - regulation' der Insulinrezeptoren, d.h. bei zunehmendem Fettgewebeanteil nimmt auf Grund der konstant erhöhten Insulinspiegel die Zahl der Insulinrezeptoren ab (Rezeptorresistenz). Darüber hinaus geht die Fettzellhypertrophie mit einer von diesem Mechanismus unabhängigen, verminderten Insulinempfindlichkeit einher. Insulinbedarf und Fettgewebsmasse sind linear zueinander korreliert (Postrezeptorresistenz).

Die Frage, ob die Basalrateninfusion konstant beibehalten werden kann, oder ob sie untertags bzw. zwischen Tag und Nacht in einem circadianen Rhythmus variiert werden sollte, muß im Einzelfall entschieden werden. Dies hängt nicht zuletzt von der Ausprägung bzw. der Existenz des sogenannten Dämmerungsphänomens (dawn phenomenon) ab (33).

7.2. Muskelarbeit-Studie

Es ist eine alte Erfahrung, daß durch Muskelarbeit der Insulinbedarf beträchtlich zurückgeht.

Lawrence et al. beschrieben bereits 1926 den blutzuckersenkenden Insulineffekt bei Muskelarbeit (44). Das führte früh zu der Erkenntnis, daß Diabetiker bei körperlicher, insbesondere bei sportlicher Aktivität die Insulindosis verringern oder zusätzliche Kohlenhydrate zuführen oder beide Maßnahmen gleichzeitig vornehmen müssen, um Hypoglykämien zu vermeiden.

Bei Gesunden wird unter körperlicher Belastung zuerst das Muskelglykogen aufgebraucht und erst sekundär und somit zeitlich um Minuten später der Blutglucoseumsatz gesteigert, d.h. der Blutzucker gesenkt. Nach ca. 15 Minuten erfolgt eine vermehrte Glucoseproduktion in der Leber, als Folge einer gesteigerten Sekretion der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, des Glukagons, des Wachstumshormons und des Cortisols, sowie einer verringerten Produktion des Insulins (87). Dieser Vorgang kann sich initial sogar als Blutzuckeranstieg über den Ausgangswert bemerkbar machen (7, 70). Letztlich ist es das Ziel, der arbeitenden Muskulatur Glucose und freie Fettsäuren als Substrat zur Bildung energiereicher Phosphate zur Verfügung zu stellen.

Demgegenüber finden Klachko et al. bei gut eingestellten, insulinbehandelten Typ-I-Diabetikern einen sehr viel stärkeren Blutzuckerabfall unter Belastung und deuten dieses Ergebnis einerseits als höheren Blutglucoseverbrauch der Muskulatur,

andererseits als verminderte Glucoseproduktion der Leber (40). Es kommt bei ihnen zu keinem reaktiven Anstieg der Blutglucose. Dies wird von Cheng et al. auf eine gewisse Hemmung der Glucosegenese in der Leber zurückgeführt (11).

Garland, Standl, Berger und Nikkilä kamen zu dem Ergebnis, daß sich der Kohlenhydratverbrauch der Muskulatur während der Arbeit bei Insulinmangel im Vergleich zu Gesunden verringert, dafür aber infolge der fehlenden antilipolytischen Insulinwirkung der Spiegel und der Umsatz der freien Fettsäuren und konsekutiv die Konzentration der Ketonkörper zunimmt (26, 85, 6, 54). Bei zeitgerechter Zufuhr von Insulin allerdings paßt sich der Muskelstoffwechsel dem der Gesunden an, d.h. es werden vornehmlich Kohlenhydrate verbraucht, ohne daß die Insulinzufuhr dabei erhöht werden müßte.

Zu dieser Beobachtung werden neben der Insulinwirkung auch ein Glukagonanstieg in Verbindung mit einem neurohumoralen Stimulus diskutiert (47).

In der vorliegenden Studie wurde Insulin zum richtigen Zeitpunkt in ausreichender Menge zugeführt. Da jedoch die Insulinzufuhr nicht auf dem natürlichen Weg über die Pfortader sondern über eine periphere Vene erfolgte, kann bei der IV-Insulininfusion die Hyperinsulinämie ebensowenig vermieden werden wie bei jeder Form der konventionellen Insulininjektionsbehandlung. Unter Ruhebedingungen steigen die erforderlichen Hormonkonzentrationen während einer Mahlzeit bis auf 110 μ E/ml an (30).

Dies führt bei Pumpenträgern mit IV-Insulinapplikation unter Muskelarbeit zu einer massiven Hemmung der Glucoseproduktion der Leber, da zur Hemmung der Gluconeogenese ein vermindertes Substratangebot an Alanin (Hemmung der Proteolyse) und an Glycerin (Hemmung der Lipolyse) tritt. Gleichzeitig ist aber die Glucoseutilisation der arbeitenden Muskulatur gesteigert. Aus diesen Prozessen resultiert ein prompter Abfall der Blutglucosespiegel.

Nach den vorliegenden Daten kommt es zu einem erheblichen Abfall der Glucosekonzentration bereits bei einer leichten Muskelarbeit von nur 50 Watt. Die blutzuckersenkende Wirkung ist in der postprandialen Phase am stärksten ausgeprägt, da zu dieser Zeit die höchsten Hormonkonzentrationen erreicht werden. Dies erklärt, daß im Vergleich mit einer relativen, postprandialen Ruhephase allein durch leichte Muskelarbeit, die 10 min nach dem Insulinabruf einsetzte, 43 % Insulin eingespart werden konnten. Zur Vermeidung von Hypoglykämien müssen deshalb auch adäquat infundierte, nach HbA_{1c}-Kontrollen gut eingestellte Pumpenträger bezüglich dieser während der hyperinsulinämischen, postprandialen Phase gewichtigen Einflußgröße genau informiert werden. Allen Patienten mit dieser neuen Insulintherapie sollte wegen der Hypoglykämiegefahr wenigstens für die Dauer von 1,5 Stunden nach dem Beginn der erhöhten Insulindosis von einer physischen, insbesondere von einer intensiven physischen Aktivität abgeraten werden (74).

Wiederholt wurde der Einsatz eines Biostators^R zur Insulinbedarfsermittlung für die Pumpentherapie

oder für die konventionelle Injektionsbehandlung empfohlen.

Aus diesem Ergebnis geht jedoch hervor, daß die Übertragung des für die Pumpentherapie am Biostatator^R ermittelten Insulinbedarfs auf Alltagsbedingungen mit uneingeschränkter körperlicher Aktivität problematisch ist (25).

Da die Belastungen in 3-Minutenintervallen mit jeweils 2-minütiger Pause dazwischen angelegt waren, ist deutlich ersichtlich (Abb. 8), daß in der Regel unmittelbar nach dem Insulinabruf, während der ersten Belastungen, die größten Blutzuckerabfälle auftraten, die mit den nachfolgenden Belastungen sukzessive zurückgingen. Dies läßt auf einen Zusammenhang mit den abfallenden Insulinkonzentrationen schließen. Daß generell als weiterer Faktor die Blutglucosekonzentration von Einfluß auf das Ausmaß des Blutzuckerabfalls ist, geht aus den Untersuchungen von Klachko hervor, der zeigen konnte, daß die Blutzuckersenkung unter Muskelarbeit bei Diabetikern um so größer ist, je höher der Ausgangswert liegt (40). Dies konnte auch mit Hilfe der Glucose-clamp Technik neuerdings bestätigt werden (45).

7.3. Alkohol-Studie

Zahlreiche Publikationen befassen sich mit dem Einfluß von Alkohol auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Im allgemeinen führt Alkoholgenuß beim diabetischen Patienten zu einer Senkung der Blutglucose-spiegel. Es ist jedoch auch bekannt, daß Krankheitsbilder mit reversiblen Diabetes mellitus unter einem vorübergehenden excessiven Alkoholabusus auftreten können.

Alkohol wird schnell resorbiert, sein Energiegehalt beträgt 7 Kcal/g Alkohol, die tatsächliche Energie für den Körper ist allerdings etwas niedriger anzusetzen.

Die Alkoholresorption ist abhängig von den Zusatzstoffen, wobei im allgemeinen der reine, destillierte Alkohol am schnellsten resorbiert wird, gefolgt von Wein, dann Bier (50).

Primär wird Alkohol in der Leber zu CO_2 und H_2O metabolisiert. Zwar benötigt er zu seiner Oxidation kein Insulin, obwohl einige Autoren von einer aufgehobenen Plasmainsulinantwort auf eine Glucosebelastung unter Alkoholeinfluß bei Gesunden berichten. Äthanol kann aber den Kohlenhydratmetabolismus auf viele Arten beeinflussen (24, 42, 55, 19, 49, 57).

Bei Sichtung der Literatur wird erkennbar, daß die Auswirkung des 'Störfaktors' Alkohol auf die Glucose-regulation von mehreren Faktoren abhängt.

Von Bedeutung ist:

- a) ist das Individuum nüchtern oder nicht
- b) wie lange besteht der Nüchternzustand
- c) ist das Individuum diabetisch oder nicht
- d) insulinabhängig oder nicht
- e) welche Alkoholmengen wurden getrunken
- f) wird Alkohol gelegentlich und mäßig oder

dauerhaft und unmäßig konsumiert.
Zu manchen Punkten gibt es uneinheitliche Mitteilungen.

Lolli et al. nehmen bereits 1963 Stellung zum Alkoholproblem, indem sie behaupten, daß 'gemäßigte Mengen' trockenen Weines auf den Blutzucker von Diabetikern keinen nachteiligen Effekt ausüben (46).

Einige Autoren (50 , 24, 42, 55) fanden in der Folgezeit einen alkoholinduzierten Hyperinsulinismus, der zum Teil mit der Entleerung von Insulinspeichern, zum Teil mit einer verbesserten Glucoseresorption aus dem Darm und zum Teil als insulinsteigernde Wirkung nur in Anwesenheit von Kohlenhydraten erklärt wurde.

Dem wiederum widersprach Dornhorst, der fand, daß Glucose und Alkohol einen signifikant höheren Blutglucosespiegel erzeugten als Glucose oder Alkohol allein (19).

Beide Gruppen beobachteten somit einen höheren Insulinspiegel nach Alkohol, machten aber widersprüchliche Angaben über die Blutglucose.

Eine andere Theorie entstand über die Alkoholwirkung in Bezug auf die Leberglykogenreserven. So berichten einige Autoren (90, 64) von einem alkoholinduzierten Blutzuckeranstieg bei nicht nüchternen Probanden und erklären sich dies einerseits durch eine gesteigerte Leberglykogenolyse, andererseits durch vermehrte Nebennierenmarkausschüttung, d.h. eine sympatho-adrenale Aktivierung nach Alkohol.

Demgegenüber berichten Freinkel et al. von der blutzuckersenkenden Wirkung durch Alkohol bei nüchternen Probanden und erklären sich diesen Effekt mit der Erschöpfung der Leberglykogenserven durch Fasten und der nachfolgenden Hemmung der Gluconeogenese durch Alkohol (23). Adipöse können allerdings ausgesprochen resistent gegenüber der Alkoholwirkung sein.

Walsh verglich schließlich die Blutglucosespiegel von einem Tag nach 35 ml postprandialer Alkoholverabreichung (2 1/2 Stunden postprandial) mit einem Kontrolltag ohne Alkohol und fand keinen signifikanten Unterschied, außer daß die mittlere Blutglucose kurz nach Alkoholgabe etwas niedriger ausfiel (91).

Avogaro fand überhaupt keine Blutzuckerbeeinflussung durch Alkohol (über 24 Stunden), wies aber sogar bei optimaler Blutglucoseeinstellung einen signifikanten Anstieg von Laktat und 3-Hydroxybutyrat im Blut seiner diabetischen Patienten nach, was seiner Meinung nach doch ein Hinweis auf verstärkten Kohlenhydratmetabolismus darstellt und in der Diätplanung von Diabetikern berücksichtigt werden muß (3).

Bei insulinabhängigen Patienten wird durch Alkohol nicht selten eine Hypoglykämie ausgelöst. Nach reichlichem Alkoholgenuß sind wiederholt schwerste Unterzuckerungen mit cerebralen Dauerschäden und Todesfällen beschrieben worden (3, 79).

Die von uns untersuchten Personen tranken Alkohol nur gelegentlich in mäßigen Mengen oder gar nicht.

Die Tatsache, daß die Einnahme von 30 g reinem Alkohol, der in Form von 40 %-igem Cognac zu einer Abendmahlzeit getrunken wurde, zu einer Verringerung des Insulinbedarfs von 25 % führt, muß eine entsprechende Information bei insulin-spritzenden Patienten zur Folge haben, insbesondere wenn man sich bei insulinabhängigen Typ-I-Diabetikern mit der intensivierten, konventionellen Injektionstherapie oder mit der Insulinpumpentherapie um eine möglichst normnahe Blutglucosehomöostase bemüht.

Da als Ursache der blutglucosesenkenden Alkoholwirkung die Hemmung der Gluconeogenese und die Hemmung der Alaninfreisetzung gilt, muß mit dem Eintritt einer Alkoholhypoglykämie am ehesten gerechnet werden:

- a) unter reduzierter Nahrungszufuhr
- b) bei schlecht ernährten chronischen Alkoholikern
- c) bei schlecht eingestellten, insulinabhängigen Diabetikern, die in der Regel über verringerte Glykogenvorräte in der Leber verfügen sowie
- d) letztlich bei allen insulinabhängigen Patienten in Phasen einer ausgeprägten Hyperinsulinämie.

7.4. Diabetes-Diät-Studie

Der Vorteil einer faserreichen Diät in der Diabeteskost für den Verlauf der postprandialen Blutglucosespiegel ist von zahlreichen Autoren herausgestellt worden (60, 61, 84).

Unter der rückgekoppelten Insulininfusion wird der Unterschied beim Verzehr von Mischbrot gegenüber dem Verzehr von Weißbrot ebenfalls deutlich. Auch wenn unter den verschiedenen Brotsorten der Insulinbedarf gleichblieb, so stellte sich doch ein signifikant höherer Anstieg der mittleren Blutglucosekonzentration unter Weißbrot bis zur 40. Minute ein.

Eine vermehrte Verwendung rasch resorbierbarer Kohlenhydrate in der Diabeteskost kann somit auch bei Pumpenträgern infolge der fehlenden Ballaststoffe zu einem raschen Anstieg der Blutglucosespiegel und infolge der postprandialen Hyperinsulinämie zu einem raschen Abfall unter 50 mg/dl führen.

Deshalb ist die in letzter Zeit wiederholt propagierte Lockerung der Diabetesdiät (10) bei intensiviert therapierten Patienten von der Gefahr der Stoffwechsellinstabilität und der Hypoglykämie bedroht. Es ist bedenklich, wenn so durch die Aktivitäten von Ärzten und Laiengruppen die Vorteile der kontinuierlichen Infusionstherapie durch eine laxe Handhabung der Diät verlorengehen. Erst ein dauerhaft rückgekoppeltes System mit intravenöser oder intra-peritonealer Insulinzufuhr könnte einen höheren Anteil an rasch resorbierbaren Kohlenhydraten auffangen.

7.5. Lipidinfusions-Studie

In zwei neueren Studien wurde mit Hilfe einer Intralipidinfusion der Einfluß der Fette auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Menschen untersucht.

Die erste experimentelle Beobachtung einer verschlechterten Kohlenhydrataufnahme und Glucoseutilisation am Muskel in Anwesenheit von nicht-veresterten Fettsäuren geht auf Randle zurück (69).

Uns stellte sich nun die Frage, in welchem Ausmaß und unter welchen Bedingungen Lipide, speziell das Intralipid^R die Kohlenhydratregulation des Menschen beeinträchtigen.

De Fronzo und Mitarb. untersuchten die Glucoseaufnahme des Gesamtorganismus und die hepatische Glucoseproduktion bei drei verschiedenen Gruppen gesunder Personen mit Hilfe der Glucose-Clamp- und der H₃-Glucose-Techniken (17) (Tab. 7):

In Gruppe A wurde die Insulinkonzentration bei 130 μ E/ml konstant eingestellt und die Blutglucose durch eine variable Glucoseinfusion im Bereich des Nüchternspiegels gehalten. In Gruppe B lag die Blutglucose konstant bei 200 mg/dl, Insulin wurde so infundiert, daß sich eine Konzentration der Plasmaspiegel von 50 μ E/ml ergab, die endogene Insulinproduktion wurde durch Somatostatin blockiert. In Gruppe C wurde die Glucose ebenfalls bei 200 mg/dl fixiert, die Plasma-Insulinkonzentration mit Hilfe von Somatostatin auf dem Niveau der Basalrate. Zusätzlich wurde Glukagon infundiert. Perioden mit Intralipid und Heparin, die die Spiegel der freien Fettsäuren auf das 3- bis 4-fache erhöhten, wurden mit einer intraindividuellen Kontrollperiode verglichen.

Gegenüber der Kontrolle ging in Gruppe A die Glucoseaufnahme unter Intralipid um 15 % zurück, in Gruppe B war die Hemmung noch deutlicher. Bei Gruppe C hatte Intralipid keinen Effekt auf die Glucoseaufnahme. Die hepatische Glucoseproduktion wurde sowohl bei der euglykämischen als auch bei der hyperglykämischen Hyperinsulinämie supprimiert - mit und ohne Intralipid. Unter hoher Glucose- und Glukagonkonzentration und niedrigen Insulinspiegeln führte Intralipid jedoch zu einer Verdoppelung der hepatischen Glucoseproduktion. Daraus wurde geschlossen, daß eine Erhöhung der freien Fettsäuren der insulinstimulierten Glucoseaufnahme entgegenwirkt, den Glucosemetabolismus der peripheren Gewebe aber nicht beeinträchtigt, wenn die Plasmainsulinspiegel niedrig sind.

Die von uns erhobenen Befunde zeigen, daß durch die Infusion von 500 ml Intralipid^R über 4 bis 5 Stunden weder eine verschlechterte Blutglucosehomöostase noch ein erhöhter Insulinbedarf zustandekommt. Dieses Ergebnis ist mit den zuvor gezeigten Daten von De Fronzo durchaus vereinbar, da in unserer Studie eine mittlere Blutglucose von knapp 100 mg/dl und ein Insulinspiegel bestand, der zwischen 100 μ E/ml und 20 μ E/ml variierte.

Das Resümee in dieser Studie könnte lauten:
Bei schlecht eingestellten Diabetikern mit hohen Blutglucosekonzentrationen sowie bei Patienten mit gesteigerter Lipolyse im Postaggressionsstoffwechsel sollte keine Fettzufuhr erfolgen.
Prinzipiell kann jedoch der gut eingestellte Zucker-
kranke (sowie der streßbelastete Patient in aller
Regel nach wenigen Tagen) mit einer parenteralen

Ernährung nach den Richtlinien behandelt werden, die für alle Patienten gelten, also auch mit Fett-emulsionen (20).

Tab. 7: Glucosestoffwechsel unter Intralipidinfusionen bei gesunden Personen (nach De Fronzo et al. 1981). IL = Intralipid^R

Gruppe	A		B		C	
Insulin (μ E/ml)	130 $\pm$ 6		50 $\pm$ 6		19 $\pm$ 5	
Glucose (mg/dl)	75		200		200	
Somatostatin	-		+		+	
Glukagon					120	
	Kontrolle	mit IL	Kontrolle	mit IL	Kontrolle	mit IL
Glucoseaufnahme (mg/min/kg)	7,4 $\pm$ 0,6	6,3 $\pm$ 1,3	10,5 $\pm$ 2,1	6,3 $\pm$ 1,3	3,1 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,2
	p < 0,02		p < 0,05		nicht signif.	
Glucoseproduktion der Leber (mg/min/kg)	supprimiert		supprimiert		0,7 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,4
					p < 0,05	

8. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird ein aus handelsüblichen Komponenten (Glucose-Analyzer, programmierbarer Tischrechner, miniaturisierte Insulininfusionspumpe) bestehendes Glucose-gesteuertes-Insulin-Infusions-System (GCIIS) vorgestellt, mit dem der Kohlenhydratstoffwechsel instabiler Diabetiker durch ein kombiniert gesteuert-geregeltes Infusionsregime (open-loop/closed-loop) im normoglykämischen Bereich geführt wurde.

Da dieses Regelsystem auch an mobilen Diabetikern angewendet werden kann und zudem aktuelle Blutzuckerwerte innerhalb von 40 sec gemessen werden können (Glucose-Analyzer), war es erstmals möglich, Kurzzeitstudien im intraindividuellen Vergleich durchzuführen, welche alltägliche Bedingungen imitieren und welche somit zukünftigen Pumpenträgern bezüglich ihres Infusionsplans wichtige Informationen liefern.

So wurde an elf Patienten die Korrelation zwischen Basalratenhöhe der Insulininfusion und dem Körpergewicht des Diabetikers aufgezeigt, was zu Beginn der Pumpentherapie eine wertvolle Richtlinie darstellt, zumal bisher nur empirisch nach Erfahrungswerten verfahren wurde.

Bei weiteren Studien wurden wichtige Einflußgrößen wie leichte Muskelarbeit postprandial (7 Patienten), Alkoholeinnahme präprandial (9 Patienten) und kurz- bzw. langfristig resorbierbare Kohlenhydrate in der Diabetesdiät (6 Patienten) auf den Blutzuckerlauf bei Typ-I-Diabetikern untersucht. Es zeigten sich unter diesen Bedingungen z.T. erhebliche Veränderungen in den Insulininfusions-

sowie in den Blutglucoseprofilen. Dies kann sowohl bei Pumpenträgern mit festen Insulininfusionsschaltplänen (open-loop) als auch bei Typ-I-Diabetikern, die mit der intensivierten, konventionellen Injektionstherapie behandelt werden, unter Alltagsbedingungen zu Hypoglykämien führen. Es ergibt sich daraus die Forderung, daß die Patienten diesbezüglich genau informiert werden müssen.

Ferner wurde in dieser Studie aufgezeigt, daß Lipidinfusionen, eingesetzt im Bereich der Intensivmedizin (parenterale Ernährung), den Blutglucoseverlauf bzw. den Insulinbedarf bei gut eingestellten Diabetikern nicht beeinflussen und somit in der Insulintherapie nicht zusätzlich berücksichtigt werden müssen.

9. Literaturverzeichnis

- 1) Albisser A.M., Leibel B.S., Ewart T.G., Davidovac Z., Botz C.K., Zingg W.: An artificial endocrine pancreas. Diabetes 23, 389-396 (1974)
- 2) Archer J., Gordon P., Roth J.: Defect in insulin binding to receptors in obese man: amelioration with calorie restriction. J. Clin. Invest. 55, 166-174 (1975)
- 3) Arky R., Veverbrants D., Abramson E.: Irreversible hypoglycemia: A complication of alcohol and insulin. JAMA 280, 575-578 (1968)
- 4) Beischer W., Schmid M., Kerner W., Keller L., Pfeiffer E.: Feedback inhibition of insulin in healthy and overweight subjects studied by use of an artificial endocrine pancreas. Horm. metab. Res. 11 (Suppl. 8), 97-106 (1979)
- 5) Beischer W., Kerner W., Schmid M., Riegger R., Pfeiffer E.: Negative feedback regulation of insulin secretion in healthy and obese man and in insulinoma patients. In: Brunetti et al. (Hrsg): Artificial Systems for Insulin Delivery. Seroa Symposia Publications from Raven Press, New York, 495-503 (1983)
- 6) Berger M., Neil B.: Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. Biochem. J. 231-238, (1975)
- 7) Bergström J., Hultmann E.: A study of the glycogen metabolism during exercise in man. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 19, 218-228 (1967)

- 8) Bojsen J., Deckert T., Kölendorf K., Birthe L.:
Patient-controlled portable insulin infusion
pump in diabetes. *Diabetes* 28, 974-979 (1979)
- 9) Bright G., Melton R., Rogol A., Clarke W.: The effect
of exogenous growth hormone on insulin requirements
during closed loop insulin delivery in insulin-
dependent diabetes mellitus. *Horm. metab. Res.*
16, 286-289 (1984)
- 10) Chantelau E., Sonnenberg E.E., Gössewanger G.,
Hansen E., Berger M.: Moderate dietary intake
of sucrose does not affect metabolic control
in near normoglycemic pump treated type-I
diabetic patients. *Diabetologia* 27, 264 (1984)
- 11) Cheng J., Kalant N.: Effects of insulin and growth
hormone on the flux of plasma glucose and plasma
free fatty acids in man. *J. Clin. Endocr.* 31,
647-653 (1970)
- 12) Clark L., Lyons G.: Electrode systems for
continuous monitoring in cardiovascular
surgery. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 102, 29-45
(1962)
- 13) Clark L., Sachs G.: Bioelectrodes for tissue meta-
bolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148, 133-153 (1968)
- 14) Clarke W., Santiago J., Kipnis D.: The effect of hyper-
glucagonemia on blood glucose concentrations and
on insulin requirements in insulin requiring
diabetes mellitus. *Diabetes* 27, 649-652 (1978)
- 15) Deckert T., Lørup B.: Regulation of brittle diabetes

by a pre-planned insulin-infusion programme.
Diabetologia 12, 573-579 (1976)

- 16) De Fronzo R., Soman V.: Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation and refeeding. J. Clin. Invest. 61, 204-213 (1978)
- 17) De Fronzo R., Barret E., Ferrannini E., Bevilacqua S.: Effects of free fatty acids on glucose metabolism in man. Vortrag auf der Jahrestagung der European Society for Enteral and Parenteral Nutrition (ESPEN) in Maastricht (1981)
- 18) De Fronzo R., Tobin J., Andres R.: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J. Physiol. 237, E 214 - E 223 (1979)
- 19) Dornhorst A., Quvany A.: Effect of alcohol on glucose tolerance. Lancet 2, 957-959 (1971)
- 20) Eckart J., Adolph M.: Verwertung von Kohlenhydraten und Fett in der postoperativen Phase. Akt. Ernährungsmed. 4, 158-172 (1979)
- 21) Faber O.K., Binder C.: C-peptide response to glucagon. A test for the residual β -cell function in diabetes mellitus. Diabetes 26, 605 (1977)
- 22) Farrant P., Neville R., Stewart G.: Insulin release in response to oral glucose in obesity: The effect of reduction of body weight. Diabetologia 5, 198-200 (1969)

- 23) Freinkel N., Arly R., Singer D.: Alcohol hypoglycemia. Diabetes 14, 350-361 (1965)
- 24) Friedenberg R., Metz R.: Differential plasma insulin response to glucose and glucagon stimulation following ethanol priming. Diabetes 20, 397-403 (1971)
- 25) Fröhlich G., Kleppmeier G., Renner R., Hepp K.D.: Einfluß von Muskelarbeit und Alkohol auf den Insulinbedarf und Glucoseregulation im rückgekoppelten intravenösen Insulininfusionssystem. Aktuelle Endokrin. Stoffw. 4, 78 (Abstr.) (1983)
- 26) Garland P., Randle P.: Regulation of glucose uptake by muscle. Biochem. J. 93, 678-687 (1964)
- 27) Genuth S., Martin P.: Control of hyperglycemia in adult diabetics by pulsed insulin delivery. Diabetes 26, 571-581 (1977)
- 28) Genuth S.: Plasma insulin and glucose profiles in normal, obese and diabetic persons. Ann. Intern. Med. 79, 812-822 (1973)
- 29) Gyaram H., Bottermann P., Erhardt W., Blümel G.: Pharmacokinetics of intraperitoneally injected insulin and the development of a cannula system to facilitate intraperitoneal injection. In: Brunetti et al. (Hrsg) : Artificial Systems for Insulin Delivery. Serono Symposia Publications from Raven Press, New York, 167-171 (1983)
- 30) Hauner H., Kemmler W., Renner R., Gerbitz K.D.,

- Mehnert H.: Comparison of the insulin profiles under intravenous and subcutaneous infusion and conventional therapy in type-I-diabetics. E.F. Pfeiffer, S. Raptis. Thieme Verlag, Stuttgart 12, 294-297 (1982)
- 31) Heine R., Bilo H., Fonk T., van der Veen E., van der Meer J.: Absorption kinetics and action profiles of mixtures of short- and intermediate-acting insulins. *Diabetologia* 27, 558-562 (1984)
- 32) Hepp K.D., Renner R., v. Funke J., Mehnert H., Haerten R., Kresse H.: Intravenous insulin therapy under conditions imitating physiological profiles. *Diabetologia* 11 (Abstr.), 349 (1975)
- 33) Hepp K.D., Renner R.: Continuous insulin infusion therapy. Experience from one decade. Symposium held at Munich (May 1984). Schattauer Verlag Stuttgart - NewYork (1985)
- 34) Irsigler K., Kritz H.: Long-term continuous intravenous insulin therapy with a portable insulin dosage-regulating apparatus. *Diabetes* 28, 196-203 (1979)
- 35) James P., William G., Blackard D.: Downregulation of insulin receptors in obese man: *Diabetes* 28, 187-291 (1979)
- 36) Kadish A.H.: Automation control of blood sugar. A. servomechanism for glucose monitoring and control. *Trans. Am.Soc. Artif. Intern. Organs* 9, 363-367 (1963)

- 37) Kadish A.H.: Continuous monitoring and control of blood sugar. A new technique for optimizing diabetic regulation. Proceedings 5th Ann. Symposium on Biomathematics and Computer Science. Life Sci., 30-31 (1967)
- 38) Kadish A.H.: A servosystem disease research. Proceeding of 20 th Ann. Meeting Instrument Society of America, Los Angeles, Preprint n^o4 (1965)
- 39) Kitabchi A.E., Frankie B.: Accelerated insulin degradation: An alternate mechanism for insulin resistance. Diabetes Care, 2, 414-417 (1979)
- 40) Klachko D., Cunningham M., Chase G.: Blood glucose levels during walking in normal and diabetic subjects. Diabetes 21, 89-100 (1972)
- 41) Kraegen E., Campbell L., Chia Y., Meler H.: Control of blood glucose in diabetics using an artificial pancreas. Aus. N.Z.J. Med. 7, 280-286 (1977)
- 42) Kühl C., Andersen O., Jensen S.: Effect of ethanol on the glucose-mediated insulin release in triply catheterized anesthetized pigs. Diabetes 25, 752-757 (1976)
- 43) Kunz K., Kritz H., Ogris E., Irsigler K.: Cephalic phase insulin secretion. In: New Approaches to Insulin Therapy, Irsigler K., Kunz K.N., Owens D.R.: H. Regal eds., MTP-press, Lancaster, England, 181-188 (1981)
- 44) Lawrence R.: The Effect of exercise on insulin action in diabetes. Brit. Med. J. I: 648-650 (1926)

- 45) Liebl Regina, Piwernetz K., Renner R., Böttger I.,
Hepp K.D.: Rasche Blutglucoseschwankungen unter
leichter Muskelarbeit bei Stoffwechselgesunden.
Akt. Endokrin. Stoffw. 6, 97 (Abstr.) (1985)
- 46) Lolli G., Balboni C., Ballatore G.: Wine in
the diets of diabetic patients. Q. J.
Stud. Alkohol 24, 412-416 (1963)
- 47) Luyckx A., Lefebvre P.: Mechanisms involved in
the exercise-induced increase in glucagon
secretion in rats. Diabetes 23, 81-93 (1974)
- 48) Mc Guire E., Tobin J., Berman M., Andres R.:
Kinetics of native insulin in diabetic, obese
and aged men. Diabetes 28, 110-120 (1979)
- 49) Mc Monagle J., Felig P.: Effects of ethanol ingestion
on glucose tolerance and insulin secretion in
normal and diabetic subjects. Metabolism 24,
625-632 (1975)
- 50) Metz R., Sheldon Ph.: Potentiation of the plasma
insulin response to glucose by prior administra-
tion of alcohol. Diabetes 18, 517-522 (1969)
- 51) Mirouze I., Selam J., Pham T.: Evaluation of
exogenous insulin homeostasis by the artificial
pancreas in insulin-dependent diabetics.
Diabetologia 13, 273-278 (1977)
- 52) Morell B., Blatter G.: Einstellung labiler Diabetiker
mit einem einfachen Insulin-Infusionsprogramm.
Schweiz. Med. Wochenzeitschrift 108, 1803-1806
(1978)

- 53) Nietmann H., Renner R., Hepp K.D.: Vergleich zweier Analysegeräte zur raschen und exakten Glucosemessung nach dem GOD-Prinzip. Akt. Endokrin. 4, 103 (1983)
- 54) Nikkilä B., Taskinen M.: Effect of muscular exercise on insulin secretion. Diabetes 17, 209-218 (1968)
- 55) Nikkilä E., Taskinen M.: Ethanol-induced alterations of glucose tolerance, post-glucose hypoglycemia and insulin secretion in normal, obese and diabetic subjects. Diabetes 24, 933-943 (1975)
- 56) Nosadini R., Del Prato S., Tiengo A., Tessari P., Avogaro A., Duner E., Crepaldi G.: Insulin sensitivity measured by insulin-glucose clamp using biostator^R in juvenile-onset type I and pancreatic secondary diabetes. In: Brunetti et al. (Hrsg.): Artificial Systems for Insulin Delivery. Serono Symposia Publications from Raven Press, New York, 479-487 (1983)
- 57) O'Keefe S., Marks V.: Lunchtime gin and tonic cause of reactive hypoglycemia. Lancet 1, 1286-1288 (1977)
- 58) Olefyky J.: The insulin receptor: its role in insulin resistance of obesity and diabetes. Diabetes 25, 1154-1165 (1976)
- 59) Olefsky J.: Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects. J. Clin. Invest. 57, 1165-1172 (1976)

- 60) Otto H., Brink U.C., Niklas L.: Aktuelle Probleme der Diätbehandlung des Diabetes mellitus. Med. Welt 22, 819 (1971)
- 61) Otto H., Niklas L., Spaethe R.: Nährstoffverteilung und Kohlenhydrataustausch in der Diabetesdiät. In: Jahnke K., Mehnert H. (Hrsg.) Metabolische und klinische Aspekte der Kohlenhydrate in der Ernährung. Kirchheim, Mainz (1975)
- 62) Pagano G., Lombardi A., Pisu E., Bozzo G., Masciola P., Ferraris G., Bruno A.: Hyperglycemic clamp and insulin binding to isolated monocytes before and after glibenclamide treatment of mild type II diabetics. Horm.metab. Res. 16, 215-220 (1984)
- 63) Pfeiffer E., Thun Ch., Clemens A.: The artificial beta cell. A continuous control of blood sugar with external regulation of insulin infusion (glucose controlled insulin infusion system). Horm. Met. Res. 6, 339-342 (1974)
- 64) Phillips G., Safrit H.: Alcoholic diabetes. Induction of glucose intolerance with alcohol. JAMA 217, 1513-1519 (1971)
- 65) Pickup J., Keen H., Parsons J.: Continuous subcutaneous insulin infusion: An approach to achieving normoglycemia. Br. Med. J., 204-207 (1978)
- 66) Piwernetz K.: Inauguraldissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1982)
- 67) Piwernetz K., Renner R., Hepp K.D.: Glucose control

in mobile type-I (insulin-dependent) diabetic patients by means of a semiautomatic feedback controlled infusion system. *Diabetologia* 23, 229-234 (1982)

- 68) Piwernetz K., Renner R., Hepp K.D.: Approach towards an adequate dosing scheme for continuous insulin infusion in mobile diabetics. In: *New approaches to insulin therapy*, Irsigler K., Kunz K., Owens D.R., Regal H. Hrsg., MTP-press, Lancaster, England, S. 47. (1981)
- 69) Randle P., Garland P., Newsholm J.: Regulation of glucose uptake by muscle: Effect of fatty acids, ketone bodies and pyruvate and of alloxan diabetes and starvation on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles. *Biochem. J.* 93, 652-665 (1964)
- 70) Reichard G., Issekutz A.: Blood glucose metabolism in man during muscular work. *Appl Physiol.* 16, 1001-1005 (1961)
- 71) Renner R., Piwernetz K., Hepp K.D. and Mehnert H.: Optimizing open-loop systems for continuous intravenous insulin therapy. *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* 481, 194 (Abstr.) (1979)
- 72) Renner R., Hepp K.D., Mehnert H., Franetzki M.: Long term continuous intravenous therapy with a portable insulin infusion. Aus: *Feedback-Controlled and Preprogrammed Insulin Infusion in Diabetes Mellitus*, Workshop Schloß Reisensburg, Thieme Verlag Stuttgart - New York, 186-190 (1979)

- 73) Renner R.: Versuche mit neuen Behandlungsmethoden: Insulinpumpen, künstliches Pankreas, In: Diabetologie in Klinik und Praxis, Mehnert H., Schöffling K., Hsg., Thieme Verlag Stuttgart - New York, 270-277 (1984)
- 74) Renner R., Piwernetz K., Hepp K.D.: Muskelarbeit bei Typ-I Diabetes während einer halbautomatisch geregelten Insulininfusion. Sonderdruck aus: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Band 87, J.F. Bergmann Verlag, München 133-138 (1981)
- 75) Rizza R., Mandarino L., Gerich J: Insulin resistance: Use of sequential insulin infusions to determine insulin dose-response curves for glucose metabolism in man. In: Brunetti et al. (Hrgg) : Artificial Systems for Insulin Delivery. Serono Symposia Publications from Raven Press, New York, 465-477 (1983)
- 76) Sato Y., Iguchi A., Sakamoto N.: Biochemical determination of training effects using insulin clamp technique. Horm. metab. Res. 16, 483-486 (1984)
- 77) Schade S., Eaton R., Spencer W.: The peritoneal absorption of insulin delivery system. Metabolism. 28, 195-197 (1979)
- 78) Schade S., Eaton R., Spencer W.: The intravenous, intraperitoneal and subcutaneous routes of insulin delivery in diabetic man. Diabetes 28, 1069-1072 (1979)
- 79) Seltzer S.: Drug-induced hypoglycemia: A review

based on 473 cases. Diabetes 21, 955-966
(1972)

- 80) Service F.: Normalisation of plasma glucose of unstable diabetes. Studies under ambulatory, fed conditions with pumped intravenous insulin. J. Lab. Clin. Med. 91, 480-489 (1978)
- 81) Service J., Molnar G., Rosevear W., Ackermann E.: Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability, Diabetes, 19, 644-655 (1970)
- 82) Sherwin R., Kramer K., Tobin J., Insel P., Liljenquist J., Andres R.: A model of the kinetics of insulin in man. J. Clin. Invest. 53, 1481-1492 (1974)
- 83) Slama G., Hautecouverture M., Assan R.: One to five days of continuous intravenous insulin infusion on seven diabetic patients. Diabetes 23, 732-738 (1974)
- 84) Souci S.W., Fachmann W., Kraut H.: Die Zusammensetzung der Lebensmittel Bd I, II und Erg. Lief. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (1973/75)
- 85) Standl E., Dexel Th.: Metabolism of skeletal muscle during rest and exercise: Studies on the lower limb in normal and diabetic subjects. Diabetologia, 377 (Abstr.) (1974)
- 86) Stoeckmann F., Unger H., Greutzfeldt W.: Feedback-controlled glucose infusion for assessment of suppressibility of insulin secretion in insulinoma patients.

In: Brunetti et al. (Hrsg): Artificial Systems for Insulin Delivery. Serono Symposia Publications from Raven Press, New York, 543-547 (1983)

- 87) Sutton J., Young J.: The hormonal response to physical exercise. Aust. Ann. Med. 18, 84-90 (1969)
- 88) Tamborlane W., Shernin R., Gunel M.: Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. New England J. of Medicine Vol. 300, 573-578 (1979)
- 89) Vannini P., Forlani G., Marchesini G., Giavarella A., Zoli M., Pisu E.: The euglycemic clamp technique in patients with liver cirrhosis. Horm. metab. Res. 16, 341-343 (1984)
- 90) Wallgren H., Barry H.: Actions of alcohol. Vol. 1, Amsterdam, Elsevier Publishing Co., 110-111 (1970)
- 91) Walsh C., O'Sullivan D.: Effect of moderate alcohol intake on control of diabetes. Diabetes 23, 440-442 (1974)

Danksagung

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Prof. Dr. med. K.D. Hepp meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Sehr zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Oberarzt Dr. R. Renner aus der III. Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Bogenhausen sowie Herrn Dr. Dr. K. Piwernetz aus dieser Abteilung, die mich in die wissenschaftliche, klinische Arbeitsweise einführten und durch ihre Anregungen mit zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Anschließend bedanke ich mich noch ganz besonders bei den Schwestern der Station 8 des früheren Städt. Krankenhauses München-Oberföhring, die mich bei meinen Arbeiten auf der Station großzügig unterstützt haben.

Außerdem danke ich recht herzlich Fräul. R. Weidhofer für die sorgfältige Niederschrift meiner Arbeit.

Lebenslauf

- 05.05.1956 Geboren in Markt Rettenbach/Bay. als
Sohn des Landwirts Josef Fröhlich und
seiner Frau Franziska, geb. Schafroth
- 1962 Grundschule in Markt Rettenbach
- 1967 Wechsel zum Gymnasium in Buxheim b. Mem-
mingen
- 25.06.1976 Abitur
- 1977 Ab SS 1977 Medizinstudium an der Ludwig-
Maximilians-Universität München
- 20.03.1979 Physikum
- 20.03.1980 1. Ärztliche Prüfung
- 02.04.1982 2. Ärztliche Prüfung
- 07.04.1983 3. Ärztliche Prüfung (schriftl. Teil)
- 28.04.1983 3. Ärztliche Prüfung (mündl. Teil)
- 01.09.1983 Assistenzarzt in der Abteilung der
Anästhesie (Kreiskrankenhaus Memmingen)
- 07.07.1984 Wechsel auf die Abteilung der Pädiatrie
(Kreiskrankenhaus Memmingen)

